

**Von α -Aminosäureestern abgeleitete Amin-Borane
als enantioselektive Reduktionsmittel für Ketone
und Grignardreagens-Nitril-Addukte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

Druck

vorgelegt von
Eva Bischoff
geboren
aus Pforzheim

1979

Verlag

**Von α -Aminosäureestern abgeleitete Amin-Borane
als enantioselektive Reduktionsmittel für Ketone
und Grignardreagens-Nitril-Addukte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Eva Bischoff
aus Pforzheim

1979

Dekan:	Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit:	Professor Dr.R.Haller
Referent:	Professor Dr.R.Haller
Korreferent:	Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

13. Dez. 1979



Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Durchführung enantioselektiver Reduktionen ..	8
2.1.	Hydrierungen in Gegenwart chiraler Katalysatoren	8
2.2.	Enantioselektive Reduktionen in chiraalem Medium oder in Gegenwart chiraler Hilfsstoffe	9
2.3.	Enantioselektive Umsetzungen mit chiralen Reduktionsmitteln	13
2.3.1.	Enantioselektive Reduktion von Aldehyden und Ketonen nach Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) .	13
2.3.2.	Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Grignardreagentien und anderen metallorganischen Verbindungen	15
2.3.3.	Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten	19
2.3.4.	Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Organoboranen	22
2.3.5.	Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Amin-Boranen	23
2.4.	Gewinnung optisch aktiver Amine durch asymmetrische Reduktionen	24
2.5.	Problemstellung	31
3.	Amin-Borane als Reduktionsmittel	33
3.1.	Anwendungsbereich der Amin-Borane	33
3.2.	Struktur der Amin-Borane; Unterschied zu den Aminoboranen	36
3.3.	Darstellung von Amin-Boranen	38
3.4.	Physikalische und chemische Eigenschaften von Amin-Boranen	41
3.5.	Amin-Borane als achirale Reduktionsmittel ...	43
4.	Amin-Borane aus α -Aminosäureestern als chirale Reduktionsmittel von Ketonen	45
4.1.	R-(+)- und S-(-)-Phenylalaninethylester; S-(-)-Serinmethylester	45

	Seite
4.1.1. Gewinnung von R-(+)- und S-(-)-Phenylalanin-ethylester-hydrochlorid	46
4.1.2. ¹ H-NMR-Spektrum von Phenylalaninethylester-hydrochlorid	47
4.2. Darstellung und Eigenschaften der chiralen α -Aminosäureester-Borane <u>1-3</u>	48
4.3. Durchführung der enantioselektiven Reduktion von Ketonen mit chiralen Amin-Boranen aus α -Aminosäureestern	51
4.3.1. Struktur der zur Reduktion eingesetzten Ketone	51
4.3.2. Reduktion der Ketone <u>4a-7a</u> mit den chiralen α -Aminosäureester-Boranen <u>1-3</u>	54
4.4. Reduktionsergebnisse	56
4.5. Diskussion und Interpretation der Versuchsergebnisse	60
4.5.1. Grad der erreichten optischen Induktion; Abhängigkeit von Größe und Art der Substituenten des Substrates und des Reduktionsmittels	60
4.5.2. Diskussion des sterischen Verlaufs der Reduktionen von <u>4a-7a</u> mit den Aminosäureester-Boranen <u>1-3</u>	65
5. Amin-Borane aus α -Aminosäureestern als chirale Reduktionsmittel der C=N-Doppelbindung in Grignardreagens-Nitril-Addukten	72
5.1. Reduktion der C=N-Doppelbindung in Grignardreagens-Nitril-Addukten unter achiralen Bedingungen	72
5.2. Synthese und Racematspaltung von 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (<u>11</u>)	80
5.2.1. 1,1-Diphenylbutan-2-on (<u>14</u>)	81
5.2.2. 1,1-Diphenylbutan-2-ketoxim (<u>15</u>)	81
5.2.3. 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (<u>11</u>); 1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid (<u>11a</u>)	83
5.2.4. Racemattrennung von ($\pm$)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan (<u>11</u>) als diastereomeres Salz der (+)-3-Brom-8-camphersulfonsäure	83

	Seite
5.2.5. Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)- <u>11</u>	84
5.2.6. Zur absoluten Konfiguration von (-)- <u>11</u>	86
5.3. Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten mit dem chiralen Reduktionsmittel S-Phenyl- alaninethylester-Amin-Boran (<u>1</u>)	92
5.3.1. Ausführungsform der asymmetrischen Reduktion nach der "direkten" Methode	92
5.3.2. Ausführungsform der asymmetrischen Reduktion nach der "inversen" Methode	95
5.3.3. Nebenreaktionen bei der Umsetzung von Diphenyl- acetonitril mit Grignardreagentien sowie bei der anschließenden Reduktion der entsprechen- den Addukte mit α -Aminosäureester-Boranen ...	98
5.3.3.1. Nebenreaktionen durch α -Metallierung von Di- phenylacetonitril und "Umnitrilierung"	98
5.3.3.2. Reduktion des Adduktes aus Methylmagnesium- iodid und Benzonitril mit <u>1</u>	100
5.3.3.3. Tertiäre Alkohole bzw. Enamine als mögliche Nebenprodukte	101
5.3.3.4. Entstehung des optisch aktiven Aminoalkohols S-(-)- <u>8</u> als Nebenprodukt und dessen Abtren- nung	101
5.4. Diskussion der Versuchsergebnisse asymmetri- scher Reduktionen der C=N-Gruppe in Grignard- reagens-Nitril-Addukten	105
6. Zusammenfassung	109
7. Experimenteller Teil	111
7.1. Allgemeine Hinweise	111
7.2. Beschreibung der Versuche	113
8. Literaturverzeichnis	138
9. Übersichtstabelle über die bearbeiteten Ver- bindungen	150



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545304_0039

1. Einleitung

Die Entwicklung von Methoden, welche die Gewinnung optisch aktiver Verbindungen in enantiomerenreiner Form zum Ziel haben, ist auf dem Gebiet der pharmazeutischen Chemie und der Arzneistoffsynthese von besonderem Interesse. Zahlreiche Untersuchungen an solchen optisch aktiven Verbindungen ergaben, daß gerade Arzneistoffe, welche mit Biopolymeren und damit mit chiral gebauten Molekülen in Wechselwirkung treten, in ihrer Wirkung eine klare Konfigurationsabhängigkeit zeigen¹⁻⁸⁾.

Wegen dieser Abhängigkeit der Wirkung und auch der Toxizität von der absoluten Konfiguration einer Verbindung werden Arzneistoffe, welche früher als Racemform in die Therapie eingesetzt wurden, heute in zunehmendem Maße in Form reiner Enantiomeren verwendet, um somit eine gezieltere Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung von Toxizität und Stoffwechselbelastung zu erreichen.

Die Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen, die als Arzneistoffe von Bedeutung sind, erfolgt in den meisten Fällen nach wie vor auf dem Wege einer *Racemattrennung*. In den letzten Jahren wurden auf diesem Gebiet Verfahren entwickelt, die gegenüber den klassischen Methoden (z.B. der fraktionierten Kristallisation) ein wesentlich rationelleres Arbeiten ermöglichen. So kommen häufig chromatographische Verfahren zur Anwendung, bei denen durch stereoselektive Adsorption an chirales Trägermaterial Enantiomere getrennt werden können⁹⁻¹¹⁾.

Die zweite Möglichkeit, optisch aktive Verbindungen in enantiomerenreiner Form oder zumindest mit einem Überschuß eines der beiden Enantiomeren zu erhalten, besteht in der Durchführung einer *asymmetrischen Synthese*.

Die Definition des Begriffs "Asymmetrische Synthese" wurde von MORRISON und MOSHER¹²⁾ folgendermaßen formuliert:

"Asymmetric synthesis is a reaction in which an achiral unit in an ensemble of substrate molecules is converted by a reactant into a chiral unit in such a manner that the stereoisomeric products (enantiomeric or diastereomeric) are formed in unequal amounts."

In einer neueren Arbeit von UGI¹³⁾ wird die Definition der asymmetrischen Synthese auf mathematischer Grundlage präzisiert.

Die asymmetrische Synthese spielt bis heute für die Gewinnung reiner Enantiomeren, die als Arzneimittel interessant sind, gegenüber den üblichen Verfahren der Racemat-trennung allerdings noch eine sehr untergeordnete Rolle, da die meisten asymmetrischen Synthesen nur zu angereicherten Enantiomerengemischen führen. Eine Ausnahme bilden hier einige Aminosäuresynthesen¹⁴⁻¹⁶⁾, soweit sie als asymmetrische Transaminierungen durchgeführt werden; auf die Besonderheiten dieser Methode wird in Kap.2.4. eingegangen. Stark angereicherte Enantiomerengemische aus asymmetrischen Synthesen bieten sich jedoch zu Racemattrennungen an, da in der Regel ein solches Gemisch die Trennung erheblich erleichtert.

Asymmetrische Synthesen, welche zu Diastereomeren führen, können hingegen oft mit so hoher Stereoselektivität durchgeführt werden, daß sich weitere Trennungsschritte erübrigen¹⁷⁻²⁰⁾.

Die Bedeutung asymmetrischer Synthesen wird durch mehrere in neuerer Zeit erschienene Übersichtsarbeiten dokumentiert^{12,13,21-28)}.

Unabhängig von den zahlreichen Reaktionstypen, die einer asymmetrischen Ausführungsform prinzipiell zugänglich sind, kann die oben angegebene Definition für eine asymmetrische Reaktion nur erfüllt werden, wenn eine a s y m m e t r i - s c h e I n d u k t i o n erfolgt. Die Voraussetzung für eine solche asymmetrische Induktion ist bereits in den

grundlegenden Arbeiten von LE BEL²⁹⁾ aufgezeigt worden.

Sie kann erreicht werden durch:

- bereits vorhandene chirale Gruppen in dem umzusetzenden Molekül
- durch die Verwendung chiraler Reagentien,
- durch die Verwendung chiraler Katalysatoren,
- durch die Verwendung chiraler Hilfsstoffe.

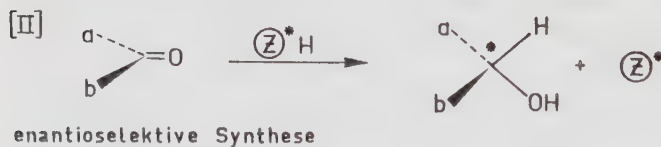
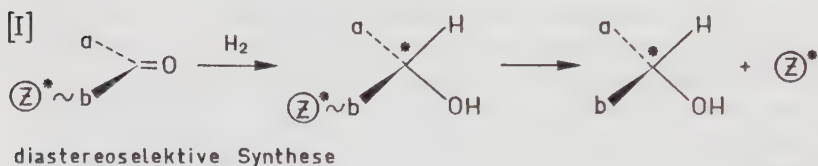
Die Aufzählung schließt im wesentlichen die Faktoren ein, die für die wichtigsten Einteilungsprinzipien asymmetrischer Synthesen ausschlaggebend sind. So werden z.B. die beiden großen Gruppen der intern induzierten und der extern induzierten asymmetrischen Reaktionen unterschieden. Bei der ersten Gruppe liegt das induzierende Chiralitätszentrum bereits in dem Molekül vor, an dem ein bestimmtes Prochiralitätszentrum umgesetzt werden soll (interne Induktion). Im zweiten Fall ist das induzierende Chiralitätszentrum Bestandteil des Reagens, des Lösungsmittels oder des Katalysators (externe Induktion)³⁰⁾.

Eine aus der Sicht der entstandenen Produkte hergeleitete übersichtliche Einteilung³¹⁾ unterscheidet zwischen diastereoselektiven und enantioselektiven Synthesen.

Diastereoselektive Reaktionen, zu welchen die Mehrzahl der "intern induzierten" asymmetrischen Synthesen zu rechnen ist, gehen von Molekülen aus, durch welche aufgrund der Anwesenheit einer prochiralen Gruppe eine Ebene gelegt werden kann, deren Vorder- und Rückseite zueinander diastereotop sind. Auch ein achirales Reagens führt in diesem Fall während der Umsetzung zur Ausbildung - energetisch unterschiedlicher - diastereomerer Übergangszustände. Diese sind Voraussetzung dafür, daß die aus der prochiralen Gruppe neu gebildeten Chiralitätszentren in ungleichem Mengenverhältnis entstehen.

In Abhängigkeit vom Abstand der chiralen von der umzusetzenden prochiralen Gruppe und in Abhängigkeit von Raumerfüllung und Polarität der Substituenten am induzierenden Zentrum kann bei solchen diastereoselektiven Synthesen die Stereoselektivität sehr hoch sein.

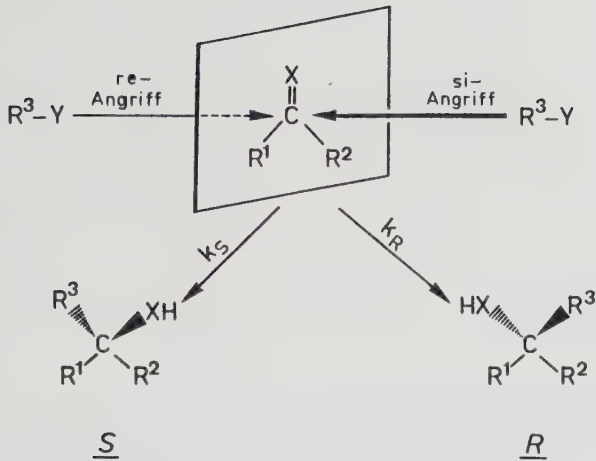
Fig. 1-1 zeigt in einer schematischen Darstellung (nach KAGAN²⁴) den Unterschied zwischen der diastereoselektiven [I] und der enantioselektiven [II] Synthese.



(Z)* = chiraler Anteil

Fig. 1-1

Der Verlauf einer enantioselektiven Reaktion ist in Fig. 1-2 ausführlicher wiedergegeben, wobei eine Beschränkung auf nucleophile Additionen an eine C=O- oder C=N-Doppelbindung vorgenommen wurde, da diese Reaktionen die Grundlage der in vorliegender Dissertation beschriebenen Umsetzungen bilden.



Priorität: $X > R^1 > R^2 > R^3$

Fig. 1-2

Kinetische Kontrolle ist die Voraussetzung für einen enantioselektiven Reaktionsablauf. Somit hängt das Mengenverhältnis der enantiomeren Reaktionsprodukte (R und S, Fig. 1-2) vom Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden konkurrierenden Reaktionswege ab:

$$\frac{R}{S} = \frac{k_R}{k_S}$$

Wird die prochirale Gruppe $R^1-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-R^2$ (Fig. 1-2) mit einem Reagens $Y-R^3$ umgesetzt, das durch Angriff auf einer der beiden enantiotopen Seiten (re- bzw. si-Seite) den Substituenten R^3 einführt und damit ein Chiralitätszentrum bildet, so ist ohne asymmetrische Induktion $k_R = k_S$ und

damit das Verhältnis $R : S = 1$, da die beiden zu R und S führenden Übergangszustände gleichen Energieinhalt haben.

Beteiligen sich jedoch an dieser Reaktion chirale Hilfsstoffe oder Katalysatoren, oder weist das angreifende Reagens $Y-R^3$ in seiner Gruppe Y ein Chiralitätszentrum auf, so können Übergangszustände mit unterschiedlichen freien Aktivierungsenthalpien erreicht werden, die als diastereomer zu bezeichnen sind. In diesem Fall ist $k_R \neq k_S$ und $R \neq S$, wobei die Differenz der freien Aktivierungsenthalpien $\Delta\Delta G_{R-S}^\ddagger$ kompetitiver Übergangszustände maßgebend ist für das Mengenverhältnis der beiden gebildeten Enantiomeren und damit für den Erfolg dieser enantioselektiven Reaktion^{25,26,32,33}).

Das Ergebnis einer enantioselektiven Reaktion wird üblicherweise durch den Begriff optische Ausbeute (P) gekennzeichnet. Diese ist definiert als der in Prozent ausgedrückte, in der Regel polarimetrisch gemessene Grad der Anreicherung des im Überschuß entstandenen Enantiomeren³⁰):

$$P = \frac{[\alpha]_{\text{gemessener Wert}}}{[\alpha]_{\text{reines Enantiomeres}}} \times 100 \%$$

Der Begriff der optischen Reinheit (p) bezeichnet dagegen für ein Enantiomerengemisch, das nicht unbedingt das Produkt einer asymmetrischen Synthese zu sein braucht, das Verhältnis des gemessenen spezifischen Drehwertes zum spezifischen Drehwert des reinen Enantiomeren.

$$p = \frac{[\alpha]_{\text{gemessener Wert}}}{[\alpha]_{\text{reines Enantiomeres}}}$$

Für ein racemisches Gemisch ergibt sich mit dieser Definition die optische Reinheit $p = 0$, für ein reines Enantiomeres $p = 1$.

Der umfassende Begriff der Enantiomerenreinheit " e "^{12,25,34)} oder auch "enantiomeric excess" (e.e.)²⁷⁾, der ebenfalls die Zusammensetzung eines Enantiomerengemisches charakterisieren soll, ist als Überschuß des einen Enantiomeren gegenüber dem anderen Enantiomeren - ausgedrückt in Prozent der Gesamtmenge - definiert, nimmt aber in allgemeinerem Sinn die Molfraktion zur Grundlage; auch der Begriff " e " beschreibt nicht notwendigerweise das Produkt einer asymmetrischen Synthese im Gegensatz zum Begriff der optischen Ausbeute P .

$$e = \frac{R - S}{R + S} \times 100 \quad (\text{für } R > S)$$

HOREAU³⁵⁾ hat nachgewiesen, daß in Einzelfällen Abweichungen von der bei den Bestimmungsmethoden für P und e sonst allgemein vorausgesetzten linearen Abhängigkeit zwischen Enantiomerenreinheit und spezifischer Drehung möglich sind. Unvermeidliche methodische Schwierigkeiten bei Rückschlüssen auf die Zusammensetzung eines Enantiomerengemisches aus dessen Drehwerten haben dazu geführt, daß in neuerer Zeit andere, direkte Methoden, z.B. ¹H-NMR-Messungen an dem zu Diastereomeren umgesetzten Enantiomerengemisch, zur Ermittlung der Enantiomerenreinheit zunehmende Bedeutung erfahren²⁷⁾.

2. Durchführung enantioselektiver Reduktionen

Die Gewinnung optisch aktiver sekundärer Alkohole oder primärer und sekundärer Amine durch enantioselektive Synthesen basiert überwiegend auf Hydrid-Übertragungen auf prochirale Gruppen, welche C=O- bzw. C=N-Doppelbindungen enthalten. Als Ausführungsform solcher **e n a n t i o s e l e k t i v e r R e d u k t i o n e n** sind beschrieben^{12,21,22,25,27};

- a) Umsetzungen mit achiralen Reduktionsmitteln in Gegenwart chiraler Katalysatoren in heterogener oder homogener Phase
- b) Umsetzungen mit achiralen Reduktionsmitteln in Gegenwart chiraler Hilfsstoffe
- c) Umsetzungen mit chiralen Reagentien

2.1. Hydrierungen in Gegenwart chiraler Katalysatoren

Zahlreiche Versuche sind bekannt, heterogene chirale Zweistoff-Katalysatoren^{37,38}) auf die Weise zu entwickeln, daß katalytisch aktive Metalle (Raney-Nickel oder Platinmetalle) durch chirale Verbindungen, meist Aminosäuren oder Weinsäure, modifiziert werden^{31,36}); diese Katalysatoren werden auch auf chiralen Trägern (z.B. Seiden-Fibroin) angewendet. So werden diastereomere Wechselwirkungen mit den zu reduzierenden prochiralen Gruppen ermöglicht.

Am erfolgreichsten im Hinblick auf die optische Induktion verliefen bisher Hydrierungen in homogener Phase mit chiralen Rhodium-Phosphin-Komplexen als Katalysatoren ("Rh-Chiraphos")^{15,16,27,39-46}). Der Mechanismus solcher Umsetzungen wird von SCOTT und VALENTINE²⁷) diskutiert.

Diese Art der enantioselektiven Reduktion war bei der Hydrierung von C=C-Bindungen besonders erfolgreich^{15,27)}. Auf diesem Weg wurden Aminosäuren durch Hydrierung der C=C-Bindung prochiraler Enamide synthetisiert; ein Beispiel ist die bereits in industriellem Maßstab mit hoher Enantioselektivität^{*)} durchgeführte (S)-DOPA-Synthese²⁷⁾. Komplexe von Rhodium mit chiralen Phosphinen katalysieren auch die Hydrosilylierung von Ketonen mit hohen optischen Ausbeuten^{27,45)}.

2.2. Enantioselektive Reduktionen in chiralem Medium oder in Gegenwart chiraler Hilfsstoffe

Voraussetzung für die Eignung eines chiralen Lösungsmittels oder eines in einem achiralen Lösungsmittel angewendeten chiralen Hilfsstoffes zur asymmetrischen Induktion ist seine Beteiligung am Reaktionsablauf, sei es als Solvatkomplex oder durch Komplex(Chelat)-Bildung mit dem zentralen Metallion des Reagens; hierbei bilden sich zwangs-

*) Der Begriff **E n a n t i o s e l e k t i v i t ä t** bezeichnet in seiner wörtlichen Bedeutung den selektiven Prozeß während einer Umsetzung, bei der ein Enantiomerenüberschuß entsteht.

Zur Abgrenzung gegenüber dieser Formulierung sollte für das Ergebnis eines solchen Vorgangs genauer der Begriff **E n a n t i o s e l e k t i o n** gewählt werden, da es sich hierbei um einen abgeschlossenen Prozeß handelt.

Allerdings wird in der Literatur der Begriff "Enantioselektivität" fast stets für beide Fälle verwendet; dies wird daher in vorliegender Arbeit beibehalten.

läufig Übergangszustände mit diastereomerem Charakter, welche (s.Kap.1.) die Enantioselektivität des Reaktionsverlaufs bedingen.

Die Unterscheidung zwischen den auf diesem Weg erhaltenen chiralen Reagentien und den in Kap.2.3. beschriebenen chiralen Reduktionsmitteln ist meist schwer zu treffen; eine solche, etwas willkürliche Einteilung in diese zwei Gruppen soll lediglich der Übersichtlichkeit dienen.

Zur Komplexbildung mit metallorganischen Verbindungen, die bei der Umsetzung von Carbonylverbindungen Anwendung finden^{47-53,82}), werden besonders chirale Ether und Amine eingesetzt. Dabei hat sich oft gezeigt, daß die Verwendung polyfunktioneller Ether oder Amine, mit welchen eine Chelatbildung stattfinden kann, günstig ist, um hohe optische Ausbeuten zu erlangen^{50,54-56}). Ebenfalls hat sich eine Erhöhung der Konzentration des chiralen Hilfsstoffs, der eventuell direkt als Lösungsmittel Einsatz finden kann, bewährt.

Bei der Synthese optisch aktiver Alkohole durch Umsetzung von C=O-Gruppen mit cadmiumorganischen Verbindungen unter Chelatbildung mit Weinsäureestern⁵²) (Fig.2-1) konnte demonstriert werden, daß die Enantioselektivität des Reaktionsverlaufs eng mit der Stabilität der gebildeten Metallchelate verbunden ist und mit dieser zunimmt.

Fig.2-1 zeigt das Modell eines begünstigten Übergangszustandes der Reaktion mit dem chiralen Cadmium-Komplex, bestehend aus Diphenyl-Cadmium und Weinsäurediethylester, am Beispiel der Umsetzung mit Propanal (nach⁵²)).

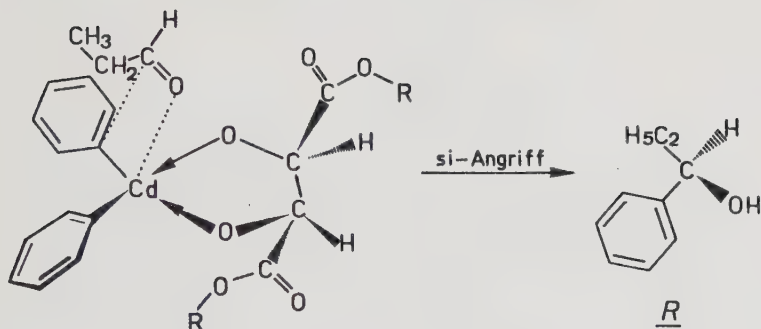


Fig.2-1

Auch das bifunktionelle Amin Spartein wurde als chelatbildendes chirales Hilfsreagens bei asymmetrischen Synthesen mit metallorganischen Verbindungen erfolgreich eingesetzt⁵⁷⁾. Hohe optische Ausbeuten wurden besonders bei asymmetrischen Reformatzky-Reaktionen erzielt⁵⁸⁾. Asymmetrisch verlaufende 1,4-Additionen metallorganischer Verbindungen an α,β -ungesättigte Ketone in Gegenwart von Spartein sind beschrieben⁵⁹⁾. Fig.2-2 zeigt das für metallorganische Verbindungen diskutierte^{57,59)} Spartein-Chelat bei seiner Umsetzung mit einer Carbonylverbindung.

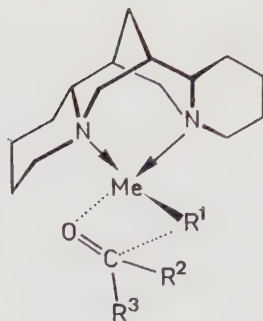


Fig.2-2

Ebenso ist zu den enantioselektiven Reduktionen in Gegenwart chiraler Hilfsstoffe die von HORNER⁶⁰⁾ durchgeführte Elektroreduktion von Acetophenon in Gegenwart von Leitsalzen wie z.B. Ephedrin-Derivaten oder optisch aktiven Kronenethern als K- bzw. Rb-Komplexverbindungen zu zählen, sowie die unter den Bedingungen der Phasen-Transfer-Katalyse durchgeführte Natriumborhydrid-Reduktion von Ketonen⁶¹⁾ in Gegenwart chiraler Reagentien (Fig.2-3).

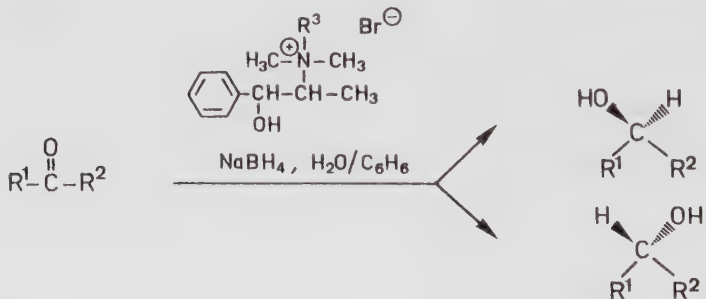


Fig.2-3

2.3. Enantioselektive Umsetzungen mit chiralen Reduktionsmitteln

Die Reduktionsverfahren, die von Reagentien definierter chiraler Struktur ausgehen, lassen sich in zwei große Gruppen einteilen:

- a) Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktionen, die von chiralen Alkoholaten ausgehen (Kap.2.3.1.), und Reduktionen, bei welchen ein β -ständiger Wasserstoff aus Grignard-reagentien oder Metall-Alkylen übertragen wird (Kap. 2.3.2.); für diese Gruppe von Reduktionen wird ein sechsgliedriger cyclischer Übergangszustand diskutiert.
- b) Reduktionen, die von Hydriden des Aluminiums (Kap. 2.3.3.) oder Bors (Kap.2.3.4./2.3.5.) ausgehen, welche zuvor mit chiralen organischen Substituenten verbunden wurden; für diese Gruppe von Reduktionen wird vorwiegend ein Reaktionsablauf auf der Basis von Vier-Zentren-Übergangszuständen angenommen.

2.3.1. Enantioselektive Reduktion von Aldehyden und Ketonen nach Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)

Bei asymmetrischen Ausführungsformen der MPV-Reduktion erfolgt die asymmetrische Induktion durch Chiralitätszentren, welche in den Alkoxygruppen enthalten sind, von denen die Hydridübertragung ausgeht. Solche Reduktionsverfahren gehören zu den am frühesten beschriebenen enantioselektiven Synthesen; eine eingehende Übersicht wird von MORRISON und MOSHER gegeben⁶²⁾. Gerade bei diesen Reaktionen ließen sich klare Zusammenhänge zwischen der beobachteten Enantioselektivität und der Struktur der beteiligten Reaktionspartner zeigen⁶²⁻⁶⁵⁾.

Mit optisch aktiven Alkoxyaluminiumdichloriden (AlCl_2OR^*) als chiralen Reagentien, wie sie vor allem von NASIPURI und Mitarb.^{63,66)} entwickelt wurden, ließen sich vielfach hohe optische Ausbeuten erzielen; dies gilt besonders für das (-)-Isobornyloxyaluminiumdichlorid. NASIPURI schlägt zur Erklärung der erreichten Enantioselektivität einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand vor, bei dem die sich annähernden Substituenten der beiden Reaktionspartner in gegenseitige sterische Wechselwirkungen treten. In vielen Fällen konnte mit diesem Modell der Reaktionsverlauf befriedigend gedeutet bzw. vorhergesagt werden^{62,63,66)}.

Als Beispiel sei in Fig.2-4 die Umsetzung zwischen Isobornyloxyaluminiumdichlorid und D-Benzaldehyd zum optisch aktiven Carbinol nach⁶⁶⁾ wiedergegeben; bevorzugt ist der Übergangszustand B.

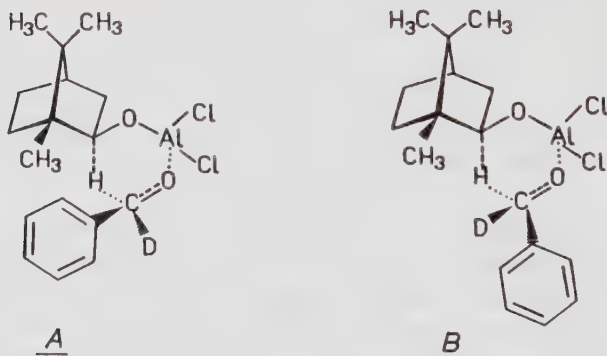


Fig.2-4 nach 66)

2.3.2. Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Grignard-reagentien und anderen metallorganischen Verbindungen

Werden geeignete chirale Grignardreagentien als Reduktionsmittel angewendet, so können beachtliche optische Ausbeuten dann erreicht werden, wenn der zum Magnesium β -ständige, als Hydrid übertragene Wasserstoff selbst Bestandteil des induzierenden Chiralitätszentrums ist. Auch über diesen Reaktionstyp liegt eine ausführliche Zusammenfassung vor⁶⁷⁾. Zur Deutung der Reduktionsergebnisse werden die sterischen Wechselwirkungen in sechsgliedrigen cyclischen Übergangszuständen herangezogen; diese Modellvorstellungen weisen große Ähnlichkeiten mit dem für MPV-Reduktionen diskutierten Reduktionsverlauf auf (Kap.2.3.1.).

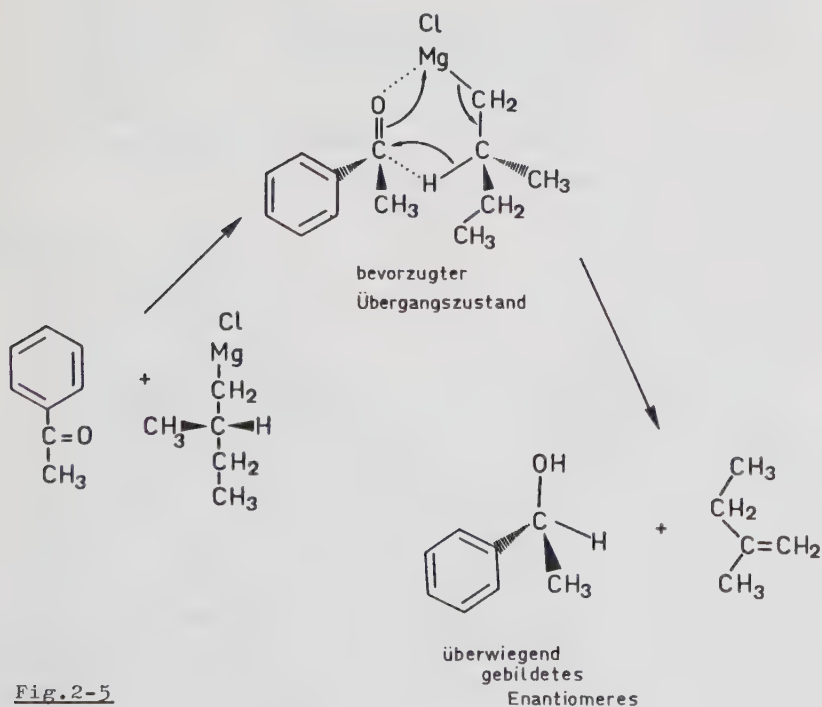
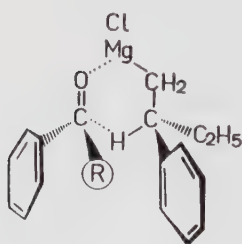


Fig. 2-5

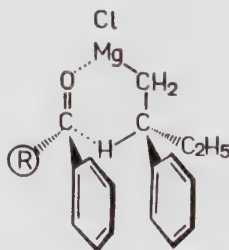
Als Beispiel ist in Fig.2-5 der Verlauf der asymmetrischen Reduktion von Acetophenon mit einem aus (+)-1-Chlor-2-methyl-butan hergestellten Grignardreagens angegeben⁶⁸⁾, wobei nur auf das Modell des durch die geringsten sterischen Wechselwirkungen charakterisierten und damit bevorzugten Übergangszustandes Bezug genommen wird.

Durch MOSHER^{67,68,69)} wurde bei der Untersuchung enantio-selektiver Grignard-Reaktionen, die an arylsubstituierten Verbindungen ablaufen, eine Beobachtung gemacht, welche für die Entwicklung neuer chiraler Reduktionsmittel von großer Bedeutung ist:

Werden z.B. Phenyl-Alkyl-Ketone mit (+)-2-Phenyl-butyl-1-magnesiumchlorid reduziert^{68,69)}, so lassen sich optische Ausbeuten erzielen, die um das mehrfache höher liegen als bei Reduktionen derselben Ketone mit Grignardreagentien ohne aromatische Gruppen. Zur Erklärung wird eine über die rein sterische Wechselwirkung hinausgehende, gegenseitige elektronische Beeinflussung der beiden Phenylringe diskutiert ("Aryl-Aryl-Abstoßung"), die zu einer wesentlichen Benachteiligung des in Fig.2-6 als Modell angegebenen Übergangszustandes B gegenüber dem Modell A führt.



A



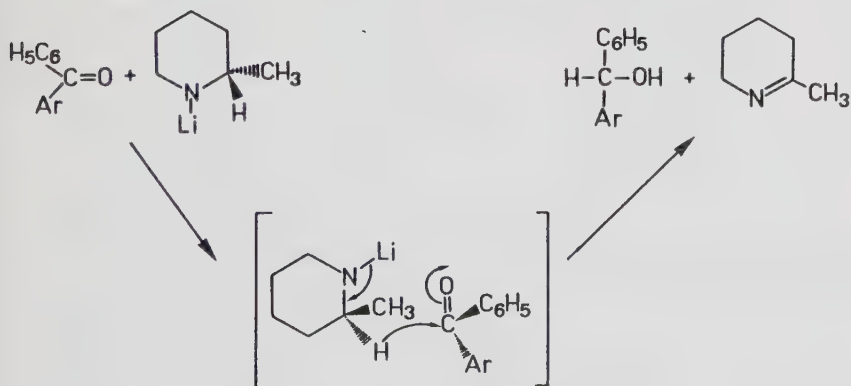
B

(R) = Alkylrest

Fig.2-6

Weiterentwicklungen dieser Art chiraler Reduktionsmittel sind die von LARDICCI und Mitarb. bearbeiteten, chirale Alkylreste enthaltenden Dialkylberyllium-⁷⁰⁾, Trialkylaluminium-⁷¹⁾ und Dialkylzink-⁷²⁾ Verbindungen. Auch für den Verlauf der mit diesen Reduktionsmitteln durchgeführten Umsetzungen von prochiralen Carbonylverbindungen zu optisch aktiven Alkoholen wurden Modellvorstellungen der Übergangszustände entwickelt⁷⁰⁻⁷²⁾, welche den in Fig.2-6 für Grignard-Reduktionen angegebenen weitgehend entsprechen. Übertragen wird auch bei diesen metallorganischen Verbindungen nur ein zum Metallatom β -ständiger Wasserstoff.

Speziell bei Dialkylzink-Verbindungen wurden Reagentien untersucht⁷²⁾, bei denen das induzierende Chiralitätszentrum nicht allein in β -, sondern auch in γ - oder δ -Stellung zum Metall steht; dabei wurde ein Zusammenhang zwischen dem Abstand des Chiralitätszentrums von der zu reduzierenden Gruppe und der erreichbaren optischen Ausbeute festgestellt: mit Zunahme des Abstandes nehmen die optischen Ausbeuten stark ab.



Ar = o-Tolyl-, 1-Naphthyl-, 2,4,6-Mesityl-gruppe

Fig.2-7

Ein von CERVINKA neu entwickeltes enantioselektives Reduktionsverfahren⁷³⁾ beruht auf der Hydrid-Übertragung aus Lithium-Salzen sekundärer Amine. Ein Beispiel für eine Reduktion mit (S)-(+)-1-Lithio-2-methyl-piperidin ist in Fig.2-7 angegeben.

Eine Neuentwicklung auf dem Gebiet der bororganischen chiralen Reduktionsmittel sind die von MIDLAND und Mitarb.⁷⁴⁾ beschriebenen α -Pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane, die durch Addition von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan an α -Pinen zugänglich sind. Der Reaktionsmechanismus bei der Umsetzung mit diesen Reagentien läßt sich ebenfalls mit dem Modell eines sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustandes erklären. Carbonylverbindungen sind mit diesen bororganischen Verbindungen in guten optischen Ausbeuten reduzierbar. Die Hydridübertragung erfolgt hier wie bei Grignardreagentien aus β -Position (Fig.2-8).

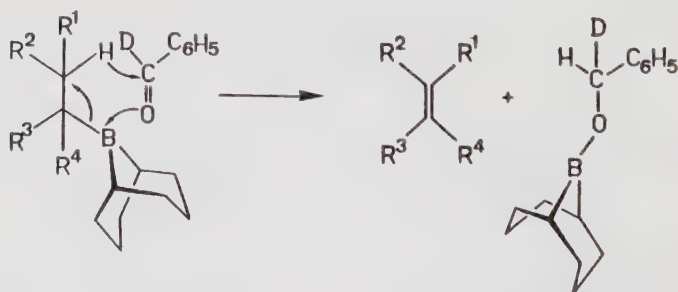


Fig.2-8, nach⁷⁴⁾

2.3.3. Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten

Durch die grundlegenden Untersuchungen ⁷⁵⁾ CERVINKAS wurde erstmals nachgewiesen, daß die Hydrid-Übertragung von Lithiumalanat auf prochirale Verbindungen mit C=O- oder C=N-Doppelbindungen enantioselektiv gestaltet werden kann, wenn eines oder mehrere der Hydride durch chirale Alkoxy-Gruppen substituiert werden. Wegen der leichten Zugänglichkeit und großen Variationsfähigkeit dieser chiralen Reagentien ist dieser Reaktionstyp sehr ausführlich bearbeitet worden; es muß daher auf eine eingehende Übersichtsarbeit verwiesen werden ⁷⁶⁾.

Reduktionen mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten sind in ihrem Ergebnis sehr stark von den Reaktionsbedingungen abhängig ^{27, 77-79)}. So ist besonders die Neigung zum Ligandenaustausch, der zur Rückbildung von achiralem Lithiumalanat führen kann, zu berücksichtigen. Neben dieser Instabilität besteht ein weiterer Nachteil solcher Verbindungen darin, daß sie in ihrer Struktur schlecht definierbar sind, da sie nicht isoliert werden können. Damit wird sowohl eine Deutung des Grades der erreichten Enantioselektivität als auch eine gezielte Optimierung ihrer Struktur sehr erschwert.

Von der Struktur der verwendeten Reagentien ausgehend, kann eine Einteilung in drei Typen getroffen werden:

- a) Durch Umsetzung von Lithiumalanat mit monofunktionellen chiralen Alkoholen, z.B. (-)-Menthol ^{80,82)}, werden Lithiumalkoxyalanate der allgemeinen Struktur $\text{LiAlH}_4(\text{O-R}^*)_n$ ($n=1-3$) erhalten. Die optischen Ausbeuten lassen sich durch Ersatz möglichst vieler Hydride durch O-R*-Gruppen verbessern ⁸⁰⁾.
- b) Ist der chirale Alkohol, mit welchem Lithiumalanat umgesetzt wird, in dem Sinne bifunktionell, daß wegen des Vorliegens einer tertiären Aminogruppe eine Chelatbildung mit Aluminium als Zentralatom möglich ist, so

nimmt die Stabilität des Reagens zu. Zwar ist die Existenz derartiger Chelatstrukturen bisher nicht nachgewiesen, doch sind die Eigenschaften dieser Reagentien mit einer solchen Modellvorstellung gut vereinbar.

Zu chiralen Reduktionsmitteln dieses Typs gehören neben Lithiumalkoxyalanaten, die mit Alkaloiden modifiziert werden⁷⁶⁾, und den von chiralen Oxazolin-carbinolen abgeleiteten Reduktionsmitteln⁸²⁾ vor allem Reagentien, die aus Lithiumalanat und dem von 2R,3S-Propoxyphen (Darvon[®]) abgeleiteten Alkohol hergestellt werden^{77,83)}. Mit letzterem Reagens ließen sich prochirale Acetylenketone in sehr hohen optischen Ausbeuten (bis 84 %) zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren, die ihrerseits Vorstufen zur 11- α -Hydroxyprogesteron-Synthese sind⁸⁴⁾. Hier liegt ein Beispiel für die Bedeutung enantioselektiver Reaktionen in der Arzneistoffsynthese vor (Kap.1.). Entsprechendes gilt für die asymmetrische Synthese von Prostaglandin PGE₁-Vorstufen mit einem Lithiumalanat-N-Methylephedrin-Komplex⁸⁵⁾.

- c) Eine Chelatbildung innerhalb des chiralen Reduktionsmittels ist ebenfalls möglich bei Umsetzung von Lithiumalanat mit bifunktionellen chiralen Alkoholen, bei welchen die Anordnung der beiden Hydroxylgruppen die Ausbildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ringes mit Aluminium als Zentralatom gestattet. Unter Reagentien dieses Strukturtyps sind vor allem die von LANDOR^{86,87)} aus Lithiumalanat und Zuckerderivaten erhaltenen Lithiumalkoxyalanate zu erwähnen. Weitere derartige Reagentien leiten sich vom cis-2,3-Pinandiol⁷⁸⁾ oder anderen Terpenalkoholen⁸⁸⁾ ab. Eingehende Modellvorstellungen zur Erklärung der mit einem aus Lithiumalanat und S,S(bzw. R,R)-2,3-Dihydroxy-1,4-bis(dimethylamino)-butan dargestellten chiralen Reagens erreichten Enantioselektivität wurden von SEEBACH⁷⁹⁾ auf der Grundlage eines Vierzentren-Übergangszustandes entwickelt; die Konfiguration des bevorzugt gebildeten

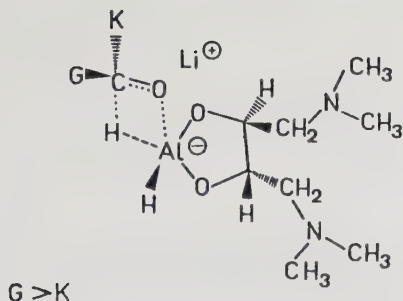


Fig.2-9

Enantiomeren war dabei in eindeutiger Weise von der Konfiguration des jeweils eingesetzten chiralen Diols abhängig. Fig.2-9 gibt das Modell eines begünstigten Übergangszustandes nach SEEBACH⁷⁹⁾ wieder.

Chirale Lithiumalkoxyalanate, für die eine Chelatstruktur der unter b) oder c) genannten Art anzunehmen ist, lassen sich im Sinne einer Erhöhung der mit ihnen erreichbaren Enantioselektivität weiter verbessern, wenn eine der noch vorliegenden Hydridgruppen durch eine zusätzliche Alkoxy-^{78,86-89)} oder Aryloxy-⁹⁰⁾ Gruppe substituiert wird (Fig.2-10).

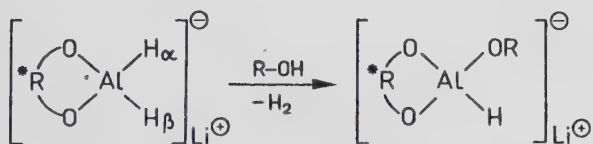


Fig.2-10

Dies ist damit zu erklären, daß ein Ligandenaustausch am Reagens zurückgedrängt und damit seine Stabilität erhöht wird. In Fig.2-10 sind die Hydride H_α und H_β diastereotop.

Ein Alkohol ROH reagiert daher sehr wahrscheinlich bevorzugt mit einem der beiden Hydride und bewirkt damit, daß das Reagens in einer definierten Struktur vorliegt; allerdings ist die genaue Struktur solcher Reagentien bisher nicht aufgeklärt worden.

2.3.4. Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Organoboranen

Organoborane mit chiralen Alkylsubstituenten, unter welchen das Diisopinocampheylboran bisher die wichtigste Stelle einnimmt, sind erfolgreich zur asymmetrischen Hydroborierung der C=C-Doppelbindung eingesetzt worden⁹¹⁾. Als chirale Reduktionsmittel von Carbonylgruppen wurden sie seltener verwendet^{92,93)}. Die Untersuchung der Reduktion einer sterischen Reihe von Ketonen ergab dabei optische Ausbeuten zwischen 9 und 37 %⁹³⁾. Der Reduktionsverlauf wurde auf der Grundlage eines viergliedrigen cyclischen Übergangszustandes erklärt⁹²⁾; mit diesem Modell ließ sich die absolute Konfiguration der vorwiegend gebildeten Alkohole in Einklang bringen.

Durch Alkylierung von Diisopinocampheylboran z.B. mit n-Butyl-Lithium lassen sich chirale Reduktionsmittel der allgemeinen Struktur $[R^1R^2R^3BH]^\ominus Li^\oplus$ mit tetraedrischem Bor-Zentralatom herstellen⁹⁴⁾. Damit konnte bei einigen Reduktionen von C=O- und vor allem C=N-Gruppen die Enantioselektivität etwas verbessert werden, in letzterem Fall aber unter Umkehr der bevorzugten Angriffsrichtung gegenüber dem Diisopinocampheylboran⁹⁴⁾.

2.3.5. Enantioselektive Reduktionen mit chiralen Amin-Boranen

Von BORCH und LEVITAN⁹⁵⁾ wurde die Reduktion von Acetophenon und 2-Heptanon mit Amin-Boranen beschrieben, bei welchen durch Verwendung eines chiralenamins, R(+)- und S(-)- α -Phenylethylamin, das Reduktionsmittel chiral gestaltet wurde. Die dabei erreichten optischen Ausbeuten (1-3 %) waren allerdings nur gering; das gleiche gilt für die reduktiven Aminierungen von Ketonen⁹⁵⁾ mit denselben Reagentien. Bei der Reduktion von Acetophenon mit Amin-Boranen, die von Amphetamin oder Desoxyephedrin (Methamphetamin) abgeleitet sind, wurde eine optische Ausbeute von 5 % erzielt⁹⁶⁾.

Eine weit höhere Enantioselektivität wurde bei der Reduktion einer sterischen Reihe von Diphenylmethylalkylketonen mit Amin-Boranen erreicht, die sich von chiralen Phenylethyl- bzw. Naphthylethylaminen ableiten^{97,98)}. Ein aus einem tertiären Amin, N,N-Dimethyl- α -phenylethylamin, dargestelltes Amin-Boran führte bei der Reduktion des 1,1-Diphenylpropan-2-ons zu einem besonders hohen Enantiomerenüberschuß (P=72 %).

α -Aminosäureester als chirale Aminkomponenten von Amin-Boranen wurden zur Reduktion von Acetophenon und Dialkylketonen von GRUNDON und Mitarb.⁹⁹⁾ versuchsweise eingesetzt.

Wenig untersucht sind bisher Aminoalane als chirale Reduktionsmittel von Ketonen; die von GIONGO¹⁰⁰⁾ beschriebenen Umsetzungen weisen bei diesen wenig stabilen Reagentien auf eine außergewöhnlich starke Abhängigkeit der erreichbaren Enantioselektivität von den Reaktionsbedingungen hin. Das Arbeiten bei tiefen Temperaturen brachte in diesem Fall beachtliche Verbesserungen.

2.4. Gewinnung optisch aktiver Amine durch asymmetrische Reduktionen

Die in Kap.2.3. beschriebenen Verfahren zur enantioselektiven Reduktion sind ganz überwiegend für Umsetzungen der C=O-Gruppe, also mit dem Ziel der Synthese optisch aktiver Alkohole, entwickelt bzw. untersucht worden. In vorliegendem Abschnitt sind die asymmetrischen Reduktionsverfahren zusammengefaßt, welche speziell zur Synthese optisch aktiver Amine herangezogen wurden. Auch hier muß auf ausführliche Übersichtsarbeiten verwiesen werden^{12,16,23,24,27)}.

Methoden zur asymmetrischen Synthese von Aminosäuren wurden sehr ausführlich bearbeitet. Die wichtigsten und bezüglich

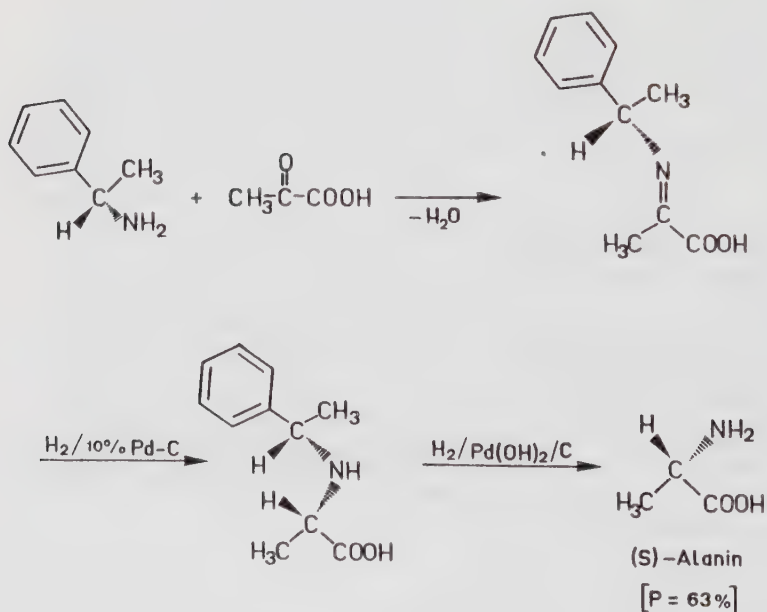


Fig. 2-11, nach¹⁰²⁾

ihrer Enantioselektivität oft erfolgreichen Umsetzungen sind als asymmetrische hydrogenolytische Transaminierungen zu bezeichnen^{16,27,101,102}). Ein Beispiel¹⁰²) ist in Fig.2-11 wiedergegeben.

Es handelt sich dabei stets um die Umsetzung eines zuvor optisch rein gewonnenen chiralen Amins mit einer Carbonylverbindung zum Imin und anschließender Reduktion. Meistens erfolgt die Reduktion durch katalytische Hydrierung der nun ein Chiralitätszentrum aufweisenden Zwischenstufe mit einem achiralen Reduktionsmittel.

Im Prinzip stellen also diese Verfahren *d i a s t e r e o - s e l e k t i v e* Reduktionen dar, auch wenn durch anschließende Hydrogenolyse die Reaktion so weitergeführt wird, daß als Endprodukt Enantiomere erhalten werden; der diastereoselektive Charakter der Reduktion erklärt gleichzeitig die oft hohe Stereoselektivität. Andere Ausführungsformen, die zur Gewinnung der Aminosäuren nicht von einer katalytischen Hydrogenolyse, sondern von Hydrolysen ausgehen, basieren auf demselben Prinzip der C=N-Reduktion¹⁰³). Außer den Aminosäuren sind auch primäre Amine vom Typ des Amphetamins^{16,103-106}) auf diesem asymmetrischen Syntheseweg zugänglich.

Eine mit besonders hoher Stereoselektivität verlaufende Aminosäuresynthese¹⁴) geht aus von einem chiralen N-Aminoindolin, das mit entsprechend substituierten Carbonylverbindungen zu einem chiralen cyclischen Hydrazon umgesetzt wird. Die an diesem Zwischenprodukt durchgeführte Reduktion der C=N-Doppelbindung mit einem achiralen Reduktionsmittel ist ebenfalls unter diastereoselektive Verfahren zu zählen; die durch anschließende Hydrogenolyse erhaltenen Aminosäuren weisen optische Reinheiten von 96-99 % auf. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß bei dieser Art der Transaminierung das ursprünglich vorliegende Chiralitätszentrum nicht zerstört wird (Fig.2-12).

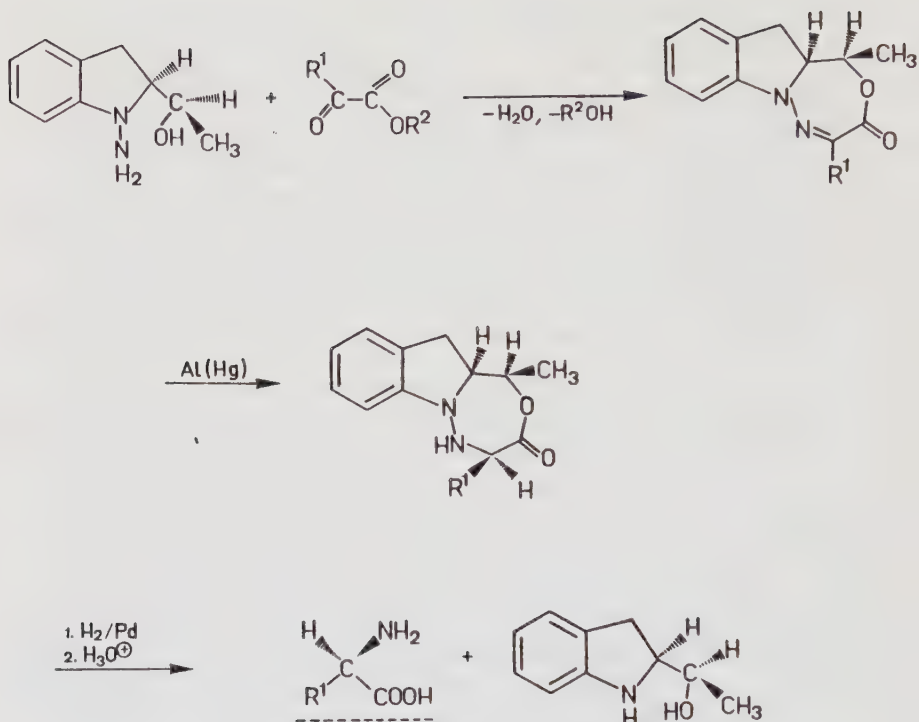


Fig. 2-12, nach¹⁴⁾

Ähnliche Synthesewege zur Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren beruhen, ausgehend von Enaminen, auf der katalytischen Hydrierung von $C=C$ -Gruppen in chiralen Reaktionszwischenstufen^{12,27)}.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung optisch aktiver primärer Amine besteht in der Veresterung von Oximen mit chiralen Carbonsäuren, z.B. der S-(+)- oder R-(-)-2-Phenylbuttersäure¹⁰⁷⁾. Bei der Reduktion dieser chiralen Ester mit dem achiralen Reduktionsmittel Diboran werden

enantiomere Amine mit mäßigen optischen Ausbeuten (bis 15 %) als Reaktionsprodukte erhalten. Der eigentliche Reduktionsschritt der C=N-Gruppe ist auch hier diastereoselektiv. Nach dem in Fig.2-13 vorgeschlagenen Modell läßt sich der Reaktionsverlauf erklären, der von der bevorzugten Anlagerung des Diborans auf der Seite der C=N-Bindung ausgeht, auf welcher die geringsten sterischen Wechselwirkungen auftreten. Die absoluten Konfigurationen aller nach diesem Verfahren bevorzugt gebildeten chiralen Amine stehen mit dieser Modellvorstellung in Einklang.

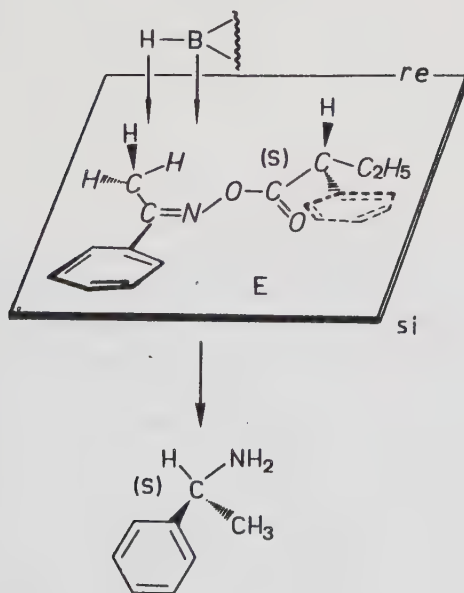


Fig.2-13, nach¹⁰⁷⁾

Auch eine kürzlich beschriebene Synthese für optisch aktive Amine über eine von chiralen Nitrilen ausgehende RITTER-Reaktion hat diastereoselektiven Charakter¹⁰⁸⁾.

Enantioselektive Reduktionen von C=N-Gruppen^{23,109)} mit chiralen Reduktionsmitteln haben bisher im Vergleich zu entsprechenden Reduktionen von Carbonylverbindungen nur eine begrenzte Anwendung erfahren. Bei direkten Synthesen primärer Amine ist bisher die von LANDOR⁸⁷⁾ beschriebene Umsetzung von Ketoximen mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten, die sich von Zuckern ableiten, bezüglich der Enantioselektivität am erfolgreichsten verlaufen; ein Beispiel zeigt Fig. 2-14.

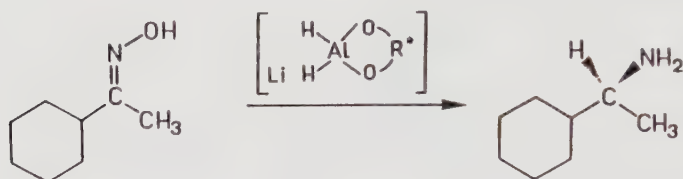


Fig. 2-14

Versuche, optisch aktive primäre Amine durch enantioselektive Reduktion prochiraler Ketimine mit Lithiumalkoxyalanaten, abgeleitet von (-)-Menthol, (+)-Borneol oder (-)-Chinin, zu gewinnen, führten nur zu geringen optischen Ausbeuten¹¹⁰⁾.

Zahlreicher waren die Versuche, Enamine oder solche Imine, deren Reduktion zu sekundären und/oder tertiären Aminen führt, enantioselektiv zu reduzieren. Verwendet wurden dazu verschiedene Lithiumalkoxyalanate^{23,24,109,111)} - meistens abgeleitet vom (-)-Menthol - oder chirale Organoborane⁹⁴⁾ (Kap. 2.3.4.); bei keinem dieser Versuche konnte aber eine vom präparativen Gesichtspunkt aus interessante Enantioselektivität erreicht werden.

Weit bessere optische Ausbeuten wurden vielfach bei Verfahren beobachtet, bei welchen enantioselektive Reduktionen der C=N- oder C=C-Bindung durch katalytische Hydrierung in homogener Phase in Gegenwart chiraler Rhodium-Phosphin-

Komplexe als Katalysatoren stattfinden.

Ein Beispiel¹¹²⁾ für eine solche Reduktion einer prochiralen Iminogruppe zum sekundären Amin (P = 65 %) zeigt Fig.2-15.

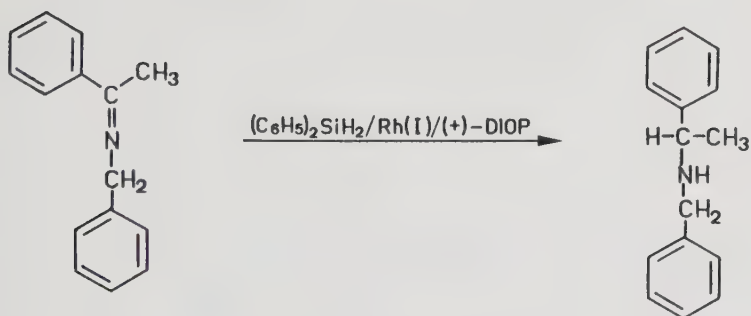
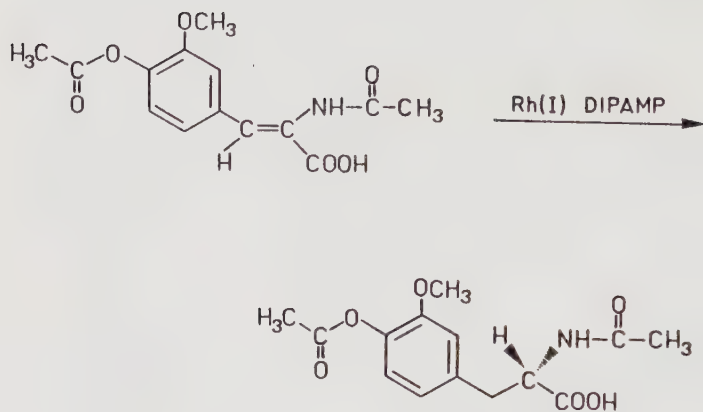


Fig.2-15

Ausführliche Untersuchungen liegen über die Anwendung chiraler Rhodium-Phosphin-Komplexe bei der katalytischen Hydrierung der C=C-Bindung von Enamiden vor. Sie werden hauptsächlich zu Aminosäuresynthesen herangezogen und ergeben hohe optische Ausbeuten^{15,23,27,42,43)} (vgl.Kap.2.1.). In Fig. 2-16 führt die asymmetrische Hydrierung des Enamids mit 94 % optischer Ausbeute zur Vorstufe von (S)-DOPA.



DIPAMP = 1,2-Bis[2-methoxy-phenyl-phenylphosphino]ethane

Fig. 2-16, nach²⁷⁾

2.5. Problemstellung

Die Gruppe der chiralen Amin-Borane, die erst in den letzten Jahren als enantioselektive Reduktionsmittel beschrieben wurden und Verwendung fanden, hat - wie in Kap.2.3.4. und Kap.2.3.5. erläutert wurde - verschiedene Vorteile gegenüber anderen schon seit längerer Zeit bekannten chiralen Reduktionsmitteln, z.B. den Lithiumalkoxyalanaten; hierzu gehört ihre Stabilität, ihre definierte Struktur und die Möglichkeit, Reduktionen in stöchiometrisch eindeutigen Mengenverhältnissen vorzunehmen.

In vorliegender Arbeit sollte nun die Verwendungsmöglichkeit solcher chiraler Amin-Borane, die sich von α -Aminosäureestern ableiten, zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen untersucht werden. Um eindeutige Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wurden dabei mit Diphenylmethyl-alkyl-ketonen Verbindungen gewählt, an denen der Verlauf asymmetrischer Reduktionen schon mit anderen chiralen Reduktionsmitteln eingehend untersucht wurde; als chirale Reduktionsmitteln dieser Ketone wurden bisher Lithiumalkoxyalanate⁷⁸⁾ und Amin-Borane, die von Arylethylaminen abgeleitet sind, eingesetzt^{97,98)}.

α -Aminosäureester als chirale Komponente der zu untersuchen den Amin-Borane erschienen ferner geeignet, den Einfluß verschiedenartiger, am Chiralitätszentrum des Hilfsstoffes befindlicher Substituenten zu untersuchen, den diese aufgrund ihrer unterschiedlichen Raumerfüllung und Polarität auf den Reduktionsverlauf ausüben. Aminosäurederivate haben zudem die bei der Entwicklung chiraler Reduktionsmittel wichtige Eigenschaft, in beiden möglichen Konfigurationen als stabile Enantiomere zur Verfügung zu stehen.

Das weitere Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Eignung dieser chiralen Amin-Borane zur enantioselektiven Reduktion von C=N-Gruppen zu überprüfen; eine Begrenzung

auf die Darstellung primärer Amine wurde vorgenommen. In Analogie zu den Reduktionen an Diphenylmethyl-alkyl-ketonen sollte dabei, ausgehend von Diphenylacetonitril, die Reduktion der Imino-Zwischenstufe untersucht werden, die bei der Umsetzung des Nitrils mit Grignardreagentien gebildet wird. Daß derartige, bei Grignard-Reaktionen primär auftretende Addukte grundsätzlich einer Reduktion zum primären Amin zugänglich sind, ist unter achiralen Bedingungen von POHLAND und SULLIVAN¹¹³⁾ gezeigt worden.

Die Verwendung von Amin-Boranen, die sich von α -Aminosäureestern ableiten, versprach speziell für solche enantioselektiven Reduktionen, die zu Aminen führen, eine vereinfachte Trennungsmöglichkeit von Reduktionsprodukt und chiralem Hilfsstoff nach Verseifen des entsprechenden Esters zur freien Aminosäure.

3. Amin-Borane als Reduktionsmittel

3.1. Anwendungsbereich der Amin-Borane

Das Reduktionsvermögen der Amin-Borane, die auch als N-Alkyl-Borazane bezeichnet werden, liegt zwischen dem des elektrophilen Diborans und dem der nucleophilen komplexen Borhydride¹¹⁴⁾. So setzen Alkyl-Amin-Borane Aldehyde, Ketone und Säurechloride vollständig zu den entsprechenden Alkoholen um; ebenso reduzieren sie Chinone, Azomethine und, unter besonderen Bedingungen, Carbonsäuren¹¹⁵⁾.

Grundsätzlich läßt sich bei der Reduktion von Carbonylverbindungen mit Amin-Boranen die Reduktionsgeschwindigkeit durch zunehmende Acidität des Mediums steigern¹¹⁶⁾. Bevorzugt kommen für eine solche elektrophile Katalyse Lewis-Säuren wie Bortrifluorid zum Einsatz. In Gegenwart äquimolarer Mengen von Bortrifluorid gelang JONES¹¹⁷⁾ die quantitative Umsetzung von 4-tert.-Butylcyclohexanon mit Trimethylamin-Boran bereits bei Raumtemperatur in wenigen Sekunden. Ohne Zusatz der Lewis-Säure konnte nach drei Tagen bei 100°C in Dimethyldiglycol nur eine Ausbeute von 55 % erreicht werden. Ebenfalls sehr rasch erfolgt die Umsetzung von Cyclohexanon mit Trimethylamin-Boran in Gegenwart von Salzsäure bei 25°C; ohne Säurezusatz war nach 38 Stunden noch keine Reduktion erfolgt¹¹⁸⁾.

Amin-Borane besitzen im Gegensatz zu Natriumborhydrid und anderen komplexen Borhydriden den Vorteil, daß sie außer in Wasser auch in einer Reihe von organischen Lösungsmitteln unzersetzt löslich sind; am häufigsten verwendet werden Diethylether, Petrolether, Benzol, Methylenchlorid, Ethylenglycoldimethylether und Diethylenglycoldimethyl-

ether^{*)}). Die Hydrolyseempfindlichkeit der Amin-Borane ist weitaus geringer als die der Alkaliborhydride, so daß Reduktionen mit Trialkylamin-Boranen sogar in essigsaurer Lösung ausgeführt werden können¹²¹⁾.

KIKUGAWA¹²²⁾ beobachtete, daß Chinolin durch Pyridin-Boran in Lösungsmitteln wie Benzol oder Pyridin nicht reduziert wird, wogegen in Eisessig bei Raumtemperatur Reduktion zum 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin erfolgt. In Analogie zu dem Natriumacyloxyborhydrid-Komplex diskutiert er die Bildung eines Pyridin-Acetylborans mit höherem Reduktionsvermögen¹²²⁾ (Fig.3-1).

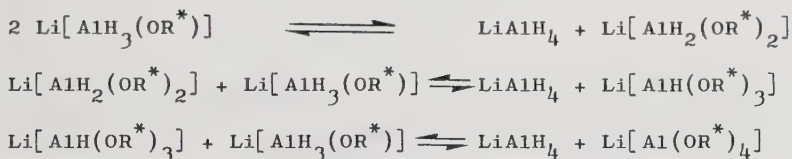


Fig.3-1

Werden Amin-Borane als *chirale* Reduktionsmittel eingesetzt, so sollten sie auf Grund ihrer stabilen und definierten Struktur einen einheitlichen Reaktionsverlauf und somit eine - in Abhängigkeit vom eingesetzten Alkyl- oder Arylrest - verbesserte optische Ausbeute im Vergleich mit instabileren chiralen Reduktionsmitteln gewährleisten (Kap.2.3.).

^{*)} In der Technik finden Amin-Borane seit einigen Jahren auf zahlreichen Gebieten Anwendung. Die Industrie verwendet sie bei der (fremd-)stromlosen chemischen Metallabscheidung von Nickel, Kobalt und Gold, weiterhin als Antiklopfmittel in Kraftstoffen, als Polymerisationskatalysator bei der Polyester-Gewinnung (Trimethylamin-Boran, Pyridin-Boran), sowie als Verschleierungsmittel bei der Farbfilmentwicklung (tert.-Butylamin-Boran)^{114, 119, 120)}.

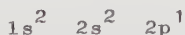
Diesen Vorzug sollten sie speziell vor den in ähnlicher Weise verwendeten Lithiumalkoxyalanaten (Kap.2.3.3.) besitzen. Bereits in früheren Untersuchungen stellten BROWN und SHOAF¹²³⁾ fest, daß die Zusammensetzung von Lithiumalkoxyalanaten nicht einheitlich ist. Beispielsweise kann am Aluminium-Zentralatom ein Ligandenaustausch stattfinden^{78, 124-126)}, wodurch die Lithiumalkoxyalanate einer Gleichgewichtsreaktion nach folgendem Schema unterliegen:



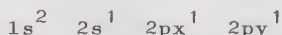
Da das bei dieser Ligandenaustauschreaktion entstehende Lithiumalanat bevorzugt mit dem Substrat reagiert¹²⁵⁾, wird zwangsläufig die optische Ausbeute erniedrigt. Bei Versuchen, Phenylmethylketone mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten zu reduzieren, entdeckten MOSHER und YAMAGUCHI^{77, 127)}, daß in Abhängigkeit vom Alter des eingesetzten Reagens sogar eine Umkehr der induzierten Konfiguration auftreten kann. Eine Aussage über das optischen Induktionsvermögen eines solchen, zudem sehr hydrolyseempfindlichen Lithiumalkoxyalanats muß somit zwangsläufig mit großen Schwierigkeiten verbunden sein.

3.2. Struktur der Amin-Borane; Unterschied zu den Aminoboranen

Das Bor tritt als einziges Nichtmetall der III. Hauptgruppe im Unterschied zu seinen höheren Homologen aus energetischen Gründen nie als Kation B^{3+} , sondern nur in kovalent gebundener Form auf. Seine Elektronenkonfiguration im Grundzustand ist

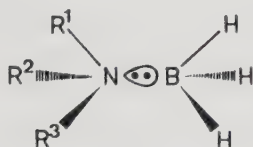


Wie auch beim Kohlenstoff wird ein Elektron vom 2s- in das 2p-Niveau aufgehoben, so daß im Valenzzustand drei Außenelektronen verfügbar sind¹²⁸⁾:



Die kovalenten Verbindungen des Bors sind demnach sp^2 -hybridisiert mit einer trigonal-planaren Koordination und einem Bindungswinkel von 120° . In solchen Verbindungen weist das Boratom nur ein Elektronen s e x t e t t auf. Daher erstrebt es eine Valenzabsättigung unter Ausbildung eines Elektronen o k t e t t s, wobei dann ein tetraedrisches sp^3 -Hybrid entsteht. Dieser Valenzausgleich kann innermolekular durch $p\pi-p\pi$ -Bindung erfolgen, wie das z.B. bei den Borhalogeniden oder Borsäureestern der Fall ist, wobei das freie Elektronenpaar des Halogens oder Sauerstoffs in Resonanz mit dem vierten, unbesetzten p-Orbital des Boratoms tritt¹²⁸⁾. Ebenso wird ein innermolekularer Valenzausgleich durch eine sogenannte Dreizentrenbindung erreicht, wobei zwei Hydridionen als "Anionbrücke" ihr Elektronenpaar mit zwei Boratomen teilen und damit dieses Elektronenpaar drei Atomen gemeinsam gehört¹²⁹⁾.

Bei den A M I N - B O R A N E N wird die Achterschale für das Boratom durch außermolekulare Valenzabsättigung erreicht, indem das Boratom das freie Elektronenpaar des Donormoleküls ($\text{R}-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}$) anlagert. Amin-Borane sind also als Lewisbasen-Koordinationskomplexe zu bezeichnen (Fig.3-2).



AMIN-BORAN

Fig.3-2

Einige Autoren postulieren für das Amin-Boran-System anstelle der Koordinationsbindung eine ionische Bindung¹³⁰⁾ oder für aromatische Amin-Borane mit einer Bor-Halogen-Bindung einen π -Komplex¹³¹⁾. KREUTZBERGER und FERRIS¹³²⁾ hingegen fanden IR-spektroskopisch zwei NH-Schwingungen für Amin-Borane, was die Theorie der Koordinationsbindung bestätigt. Ebenso spricht das Fehlen der elektrischen Leitfähigkeit in Ether gegen eine ionische Bindung¹³³⁾. Infolge der durch den Donator-Acceptor-Komplex der Amin-Borane bedingten unsymmetrischen Ladungsverteilung besitzen sie ein beträchtliches Dipolmoment¹³⁴⁾, das vom Monomethylamin-Boran zum Trimethylamin-Boran stark abnimmt¹³³⁾.

Stickstoff-Bor-Verbindungen, die sich durch ein rein dreibindiges Bor auszeichnen, werden im Unterschied zu den Amin-Boranen als A M I N O B O R A N E bezeichnet¹³⁵⁾ (Fig.3-3).



AMINOBORAN

Fig.3-3

Durch einen back-donation-Mechanismus des Liganden mit dem Boratom kann der B-N-Bindung in Aminoboranen Doppelbindungscharakter zugeordnet werden, was durch Arbeiten von NIEDENZU und DAWSON bestätigt werden konnte¹³⁶⁾. Teilweise wurden sogar cis- und trans-Isomere beobachtet¹³⁷⁾. Aminoborane, die am Stickstoff und am Bor Wasserstoffatome aufweisen, neigen zur Assoziation und Polymerisation¹³⁸⁾.

Amin-Borane lösen sich dagegen in polaren Lösungsmitteln monomer; Neigung zur Assoziation konnte nur in Benzol gefunden werden¹³³⁾, wobei diese Erscheinung von der Kettenlänge und der Zahl der Alkylreste abhängig ist.

Neuere, ausführliche Übersichten über Lewis-Basen-Boran-Verbindungen liegen vor^{135,139)}.

3.3. Darstellung von Amin-Boranen

Eine der zuerst entwickelten Methoden zur Darstellung von Trialkylamin-Boranen besteht darin, an das Trialkylamin NR_3 Diboran direkt anzulagern¹⁴⁰⁾. Nach BURG¹⁴¹⁾ wird dabei das Diboran durch das Trialkylamin im allgemeinen symmetrisch zu Trialkylamin-Boranen gespalten (Fig.3-4).

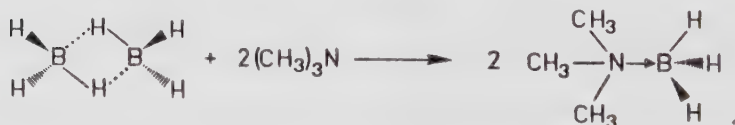
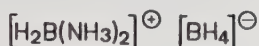


Fig.3-4

Dieses Syntheseverfahren eignet sich besonders zur Darstellung von Di- und Trialkylamin-Boranen; dagegen erhält man auf diesem Weg bei der Synthese von Monoalkylamin-Boranen

- Amin-Borane, wie sie in vorliegender Arbeit verwendet werden - meistens nur unreine Verbindungen¹⁴²⁾.

Versuche, Ammoniak-Boran - das einfachste Amin-Boran - nach diesem Verfahren herzustellen, führten durch eine unsymmetrische Spaltung der BH_2B -Brücke des Diborans zunächst zur ionischen Komplex-Verbindung Diammoniak-dihydridoboronium-tetrahydridoborat¹⁴³⁾:



Erst die Umsetzung dieser Diammoniakverbindung des Diborans mit NH_4Cl in Diethylether führte zu dem gewünschten Ammoniak-Boran¹⁴⁴⁾ (Fig.3-5).

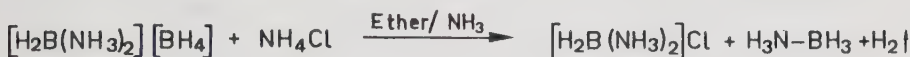


Fig.3-5

Gute Ausbeuten an Amin-Boranen erhielten auch ASHBY und FOSTER¹⁴⁵⁾, indem sie Aryloxyborane mit Aluminium und Wasserstoff in einer Aminlösung zur Reaktion brachten (Fig. 3-6).



Fig.3-6

Ebenso erfolgreich ist ein von KÖSTER beschriebenes Verfahren, bei dem durch Hochdruckhydrogenolyse aus einem äquimolaren Gemisch von Trialkylboran und Trialkylamin Ausbeuten bis zu 92 % erreicht wurden¹⁴⁶⁾.

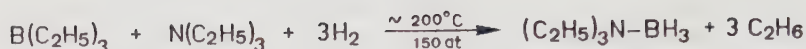


Fig. 3-7

Die Umsetzung einer frisch hergestellten Lösung von Tetrahydrofuran-Boran mit dem entsprechenden Amin führt ebenfalls zu Amin-Boranen. Ethylendiamin-bis-boran wird auf diesem Weg gewonnen¹⁴⁷⁾ (Fig. 3-8).

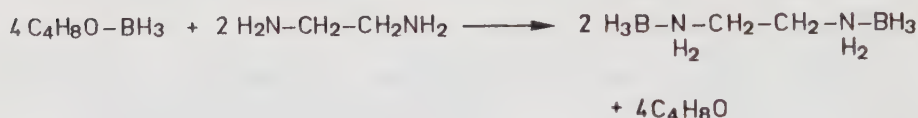


Fig. 3-8

Die wichtigste Methode sowohl bei der großtechnischen Synthese (Kap. 3.1.) als auch bei der Darstellung der Amin-Borane im Labormaßstab besteht heute in der Umsetzung von Alkali- oder Erdalkaliborhydriden mit den entsprechenden Aminhydrohalogeniden bei niedrigen Temperaturen¹²⁰⁾.



Dieses Verfahren wurde zuerst von SCHAEFFER und ANDERSON¹⁴⁸⁾ beschrieben, die Trimethylamin-hydrochlorid mit Lithiumborhydrid in Diethylether in hoher Ausbeute zu Trimethylamin-Boran umsetzten (Fig. 3-9, Gl. 1).

Dabei wurde festgestellt, daß eine Erhöhung der Reaktionstemperatur einen anderen Verlauf der Reaktion zur Folge hat; in siedendem Ether entsteht aus Dimethylamin-hydrochlorid

und Lithiumborhydrid N-Dimethylaminoboran (Fig.3-9, Gl.2), aus Methylamin-hydrochlorid und Lithiumborhydrid bildet sich N-Trimethylborazol (Fig.3-9, Gl.3).

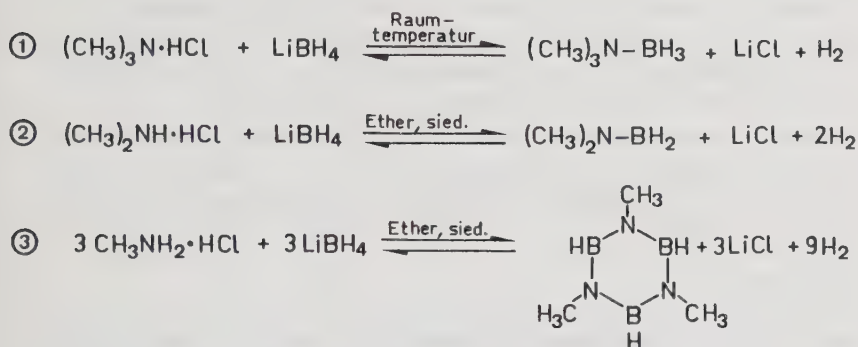


Fig. 3-9

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von NÖTH und BEYER¹³³⁾, die sowohl bei 0°C als auch bei Raumtemperatur und 34°C Dimethylamin-Boran als Hauptprodukt in befriedigender Ausbeute erhielten. NÖTH und BEYER stellten außerdem fest, daß Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid und Calciumborhydrid eingesetzt werden können, wogegen unter identischen Reaktionsbedingungen Kaliumborhydrid keine Reaktion zeigte¹³³⁾.

3.4. Physikalische und chemische Eigenschaften von Amin-Boranen

Amin-Borane treten bei Raumtemperatur entweder als farblose ölige Flüssigkeiten oder als farblose, kristalline Festsubstanzen auf. Die thermische Instabilität der reinen Verbindungen ist in der Regel wesentlich geringer als ursprüng-

lich angenommen wurde, so daß sie im allgemeinen problemlos durch Umkristallisieren oder Destillieren gereinigt werden können¹¹⁸⁾. Monoalkylamin-Borane zersetzen sich im Bereich ihres Schmelzpunktes unter Wasserstoffentwicklung.

Dialkylamin-Borane sind thermisch überraschend stabil und zerfallen in der Regel erst oberhalb 150°C¹⁴⁹⁾; beispielsweise entsteht aus Dimethylamin-Boran erst bei etwa 200°C Dimethylaminoboran (Fig.3-10).



Fig.3-10

Die in früheren Arbeiten angenommene hohe thermische Labilität der Verbindungsklasse erklärt sich dadurch, daß bereits geringste Verunreinigungen oder Spuren von Zersetzungsprodukten eine starke Erniedrigung von Schmelzpunkt und Zersetzungstemperatur bewirken¹³³⁾.

Ethylamin-Borane sind den Alkanen isoster; durch ihre Polarität sind sie jedoch reaktionsfähiger und weniger flüchtig¹³³⁾. Infolge der Polarität der Verbindungen erhalten die mit Bor verbundenen Wasserstoffatome Hydridcharakter, die mit Stickstoff verbundenen Wasserstoffatome Protonencharakter¹⁵⁰⁾.

Für die Komplexstabilität der Amin-Borane sind elektronische und sterische Effekte der Substituenten an Bor und Stickstoff verantwortlich¹⁵¹⁾. Ebenso hängt die Hydrolyseempfindlichkeit der Amin-Borane, die früher ebenfalls überschätzt wurde (Kap.3.1.), sowohl von der Beschaffenheit der Substituenten als auch von Lösungsmittelleffekten ab. N-Aryl-Amin-Borane werden durch Alkohole und Wasser hydrolysiert, wobei Luftfeuchtigkeit bereits ausreicht. N-Alkyl-Amin-Borane dagegen zeigen nach 12 Stunden in neutralem wässrigem Medium noch keine Zersetzungserscheinungen¹⁵²⁾.

Assoziationsneigung tritt bei den Amin-Boranen nur in apolaren Lösungsmitteln auf¹³³⁾ (Kap.3.2.); NÖTH und BEYER führen dies auf Dipoleffekte zurück, was dadurch bestätigt wird, daß die Assoziationstendenz vom Monomethylamin-Boran zum Trimethylamin-Boran parallel zum Dipolmoment stark abnimmt (in Benzol). Bei Anwesenheit von mindestens zwei Wasserstoffatomen an Bor und Stickstoff besteht die Möglichkeit, durch Wasserstoffabspaltung zu kettenförmigen Oligo- und Polymeren, sowie zu Verbindungen mit B-N-Ringen (Borazinen) zu gelangen (Fig.3-9). Die quantitative Bestimmung der Amin-Borane ist iodometrisch möglich¹¹⁸⁾.

3.5. Amin-Borane als achirale Reduktionsmittel

Amin-Borane benötigen als Reduktionsmittel im allgemeinen eine sehr niedrige Aktivierungsenergie. Die meisten Umsetzungen erfolgen bereits bei Raumtemperatur oder noch tieferen Temperaturen, wodurch eine schonende, leicht kontrollierbare Reduktion gewährleistet ist¹⁵³⁾. Ihre gute Löslichkeit in vielen Lösungsmitteln (Kap.3.1.) ermöglicht im Gegensatz zu Reaktionen mit anderen hydridübertragenden Reagentien (komplexen Borhydriden, Lithiumalkoxyalanaten) die Umsetzung in homogener Phase.

Strukturabhängig ist das Reduktionsvermögen der Amin-Borane¹⁵⁴⁾; beispielsweise reduziert Monoethylamin-Boran bei Raumtemperatur 3 Mol Benzochinon; Dimethylamin-Boran und tert.-Butylamin-Boran dagegen reduzieren nur 2 Mol Benzochinon unter analogen Bedingungen. Trimethylamin-Boran reduziert selbst bei Temperaturerhöhung maximal 1 Mol des Chinons¹⁵⁴⁾.

Sowohl die Stöchiometrie der Umsetzung als auch die Reaktionsgeschwindigkeit lassen sich demnach durch Art und Zahl der Alkylgruppen am Stickstoff der Amin-Borane beeinflussen.

Über die Steigerung des Reduktionsvermögens der Amin-Borane durch Zusatz von Lewis-Säuren wurde bereits in Kap.3.1. berichtet.

Amin-Borane besitzen als Reduktionsmittel eine hohe Selektivität. Sie eignen sich besonders zur selektiven Reduktion von Schiff'schen Basen in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen. Dimethylamin-Boran reduziert in Eisessig z.B. die Imino-Bindung bei gleichzeitiger Anwesenheit von Chlor-, Nitro-, Alkoxy-, Hydroxy-, Carboxy-, Carbethoxy- und Sulfonamid-Gruppen, ohne diese anzugreifen, schnell und in hohen Ausbeuten zum sekundären Amin¹⁵⁵⁾.

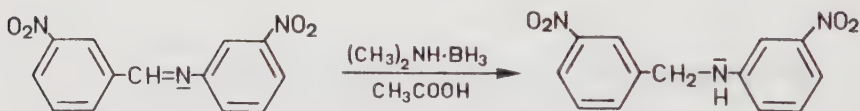


Fig.3-11

KIKUGAWA¹⁵⁶⁾ gelang es, an einem Indol-Derivat mit verschiedenen funktionellen Gruppen selektiv die Doppelbindung zu reduzieren; er erhielt so das entsprechende Indolin, ohne daß andere Gruppen von dem eingesetzten Pyridin-Boran angegriffen wurden.

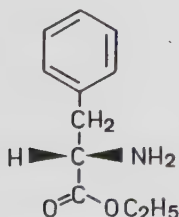
Zum Einsatz als chirale Reduktionsmittel für asymmetrische Reduktionen bieten sich die Amin-Borane durch ihre Komplexstabilität und definierte Struktur (Kap.3.1.) an. Die Zahl derartiger Versuche ist bisher noch gering. Eine Übersicht darüber findet sich in Kap.2.3.5.

4. Amin-Borane aus α -Aminosäureestern als chirale Reduktionsmittel von Ketonen

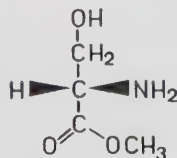
4.1. R-(+)- und S-(-)-Phenylalaninethylester; S-(-)-Serinmethylester^{*)}

Als Amin-Komponenten wurden die Ethylester von S-(-)-Phenylalanin und R-(+)-Phenylalanin, sowie der Methylester von S-(-)-Serin eingesetzt. Die Verwendung von α -Aminosäureestern hat den Vorteil, daß beide Konfigurationen der Verbindung als stabile Enantiomere in reiner Form zur Darstellung des Reduktionsmittels zur Verfügung stehen.

Um einen eventuellen Einfluß der Substituenten bezüglich ihrer elektronischen und sterischen Wechselwirkungen mit den zu reduzierenden Ketonen feststellen zu können, wurden Aminosäureester gewählt, die sich dadurch unterscheiden, daß der eine Aminosäureester (S-Serinmethylester) eine endständige Hydroxylgruppe, der andere Aminosäureester (Phenylalaninethylester) eine endständige Phenylgruppe aufweist (Fig.4-1).



S-(-)-Phenylalaninethylester



S-(-)-Serinmethylester

Fig. 4-1

^{*)}
In vorliegender Dissertation werden D-(+)- und L-(-)-Phenylalaninethylester sowie L-(-)-Serinmethylester stets als R-(+)- und S-(-)-Phenylalaninethylester bzw. als S-(-)-Serinmethylester bezeichnet.

Der Einsatz von S-(-)- bzw. R-(+)-Phenylalaninethylester sollte Untersuchungen über das Auftreten sogenannter Aryl-Aryl-Abstoßungen, wie sie von MOSHER⁶⁹⁾ postuliert werden, erlauben. Bei Vorliegen eines solchen Effektes waren bei der Reduktion arylsubstituierter Ketone mit arylsubstituierten Amin-Boranen höhere optische Ausbeuten zu erwarten als bei Reduktionen mit Amin-Boranen ohne Arylsubstituenten (S-Serinmethylester).

4.1.1. Gewinnung von R-(+)- und S-(-)-Phenylalaninethylester-hydrochlorid

Die Darstellung der beiden Enantiomeren des Phenylalaninethylester-hydrochlorids erfolgte in einer einfachen Veresterungsreaktion aus den Aminosäuren. Das enantiomerenreine R-(+)- bzw. S-(-)-Phenylalanin wurde dazu in absolutem Ethanol gelöst; bei 0°C wurde Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das R-(+)- bzw. S-(-)-Phenylalaninethylester-hydrochlorid konnte als jeweils reines Enantiomeres in einer Ausbeute von $\approx 80\%$ kristallin isoliert werden.

Der Drehwert der analysenreinen Substanzen (Elementaranalysen s. Exp. Teil, Ziff. 1) betrug für das linksdrehende Enantiomere $[\alpha]_D^{20} = -7,90^\circ$ ($c = 3,3$; H_2O), für das rechtsdrehende Enantiomere $[\alpha]_D^{20} = +7,90^\circ$ ($c = 1,92$; H_2O); Lit.¹⁵⁷⁾; $[\alpha]_D^{20} = -7,6^\circ$ ($c = 3,13$; H_2O).

4.1.2. ^1H -NMR-Spektrum von Phenylalaninethylester-hydrochlorid

Das ^1H -NMR-Spektrum von Phenylalaninethylester-hydrochlorid in Methanol- d_4 (Abb.1) zeigt bei $\delta = 4.30$ ppm ein Triplett ($1\text{H}; J = 7\text{Hz}$) für das Methinproton. Dieses Triplett wird bei $\delta = 4.23$ ppm vom Quartett der Ethylestergruppe überlagert. Das Triplet für die entsprechende Methylgruppe erscheint bei $\delta = 1.23$ ppm. Die Methylenprotonen des Benzylrestes werden als Dublett ($2\text{H}; J = 7\text{Hz}$) bei $\delta = 3.26$ ppm registriert, die fünf aromatischen Protonen als verbreitertes Singulett bei $\delta = 7.3$ ppm.

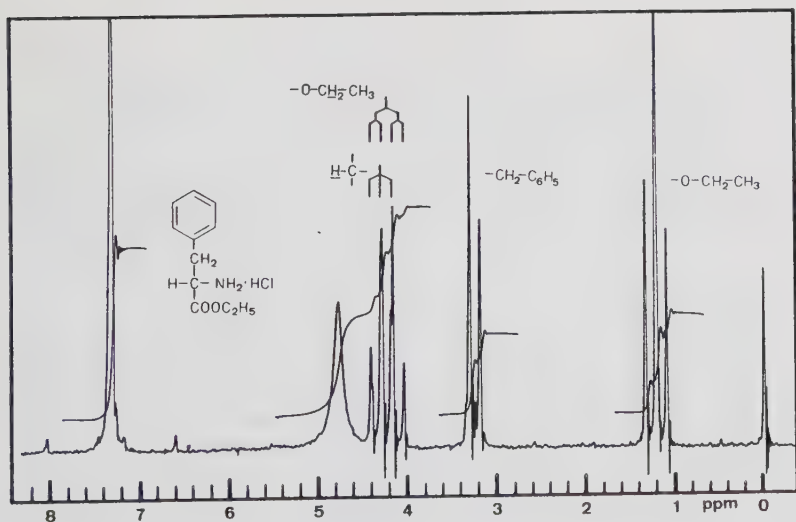


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von Phenylalaninethylester-hydrochlorid in CD_3OD (60 MHz)

4.2. Darstellung und Eigenschaften der chiralen

α -Aminosäureester-Borane 1-3^{*)}

Tabelle 4-1: Struktur der chiralen Aminosäureester-Borane 1-3			
			$ \begin{array}{c} R^1 \\ \\ H-C-NH_2-BH_3 \\ \\ COOR^2 \end{array} $
Aminosäure- ester-Boran	R ¹	R ²	Konfigu- ration
<u>1</u>	-CH ₂ - 	-C ₂ H ₅	S
<u>2</u>	-CH ₂ - 	-C ₂ H ₅	R
<u>3</u>	-CH ₂ -OH	-CH ₃	S

Die α -Aminosäureester-Borane 1-3 (Tab.4-1) wurden nach dem von BORCH und LEVITAN⁹⁵⁾ für die Synthese von R- und S- α -Phenylethylamin-Boran beschriebenen Verfahren dargestellt.

Dabei wird das chirale α -Aminosäureester-hydrochlorid mit Natriumborhydrid in Ethylenglycoldimethylether (Monoglyme)

^{*)} Im folgenden sind unter der Bezeichnung "Aminosäureester-Borane" die von α -Aminosäureestern abgeleiteten Amin-Borane im oben beschriebenen Sinn zu verstehen. Die korrekte Bezeichnung für die von Phenylalaninestern abgeleiteten Verbindungen lautet R- bzw. S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran oder R- bzw. S-1-Phenyl-2-carbethoxy-2-ethylamin-boran, die vom S-Serinmethylester abgeleitete Verbindung ist als S-Serinmethylester-Amin-Boran oder als S-1-Hydroxy-2-carbomethoxy-2-ethylamin-boran zu bezeichnen. Der Ausdruck "Aminosäureester-Borane" soll der sprachlichen Vereinfachung dienen.

unter Stickstoffschutzatmosphäre umgesetzt (Fig.4-2). Während der Umsetzung muß eine Reaktionstemperatur von 0°C eingehalten werden, da sonst die in Kap.3.3., S.38, erwähnten Nebenreaktionen auftreten können. Die gegenüber anderen Amin-Boranen relativ hohe Hydrolyseempfindlichkeit der α -Aminosäureester-Borane erfordert ein Arbeiten in absolut wasserfreiem Medium.

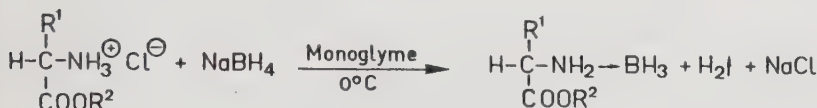


Fig.4-2

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird von den anorganischen Produkten abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. An dieser Stelle trat bei mehreren Versuchen eine recht starke Gasentwicklung auf, was auf eine hohe Instabilität dieser Amin-Boran-Gruppe hinweist. Dies wurde durch geringe Ausbeuten und schwer abtrennbare Verunreinigungen bestätigt.

Eine nähere Überprüfung zeigte, daß geringe Spuren an Peroxiden in dem als Lösungsmittel verwendeten Ethylenglycoldimethylether mit den Aminosäureester-Boranen reagieren. Da die Tendenz zur Peroxidbildung beim Ethylenglycoldimethylether hoch ist, darf nur der frisch absolute Ether als Lösungsmittel für die Synthese der Aminosäureester-Borane eingesetzt werden. Als geeignete Methode zur vollständigen Entfernung der Peroxide hat sich die Filtration des Lösungsmittels über hochaktives Aluminiumoxid erwiesen. Nach Isolierung und Umkristallisieren aus Petrol-ether/Methylenchlorid (92:8) konnten die Amin-Borane daraufhin in Ausbeuten zwischen 89 und 94 % gewonnen werden.

Die analytischen Daten der chiralen Amin-Borane sind im Experimentellen Teil (Ziff.3, Tab.7-2) aufgeführt. Abb.2 zeigt das IR-Spektrum von S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran 1. Drei mittlere bis starke Banden bei 2380 cm^{-1} , 2320 cm^{-1} und 2290 cm^{-1} im IR-Spektrum von 1 entsprechen der B-H-Valenzschwingung^{158,159)}; die starke Bande bei 1555 cm^{-1} kann der B-N-Valenzschwingung zugeordnet werden^{158,159)}.

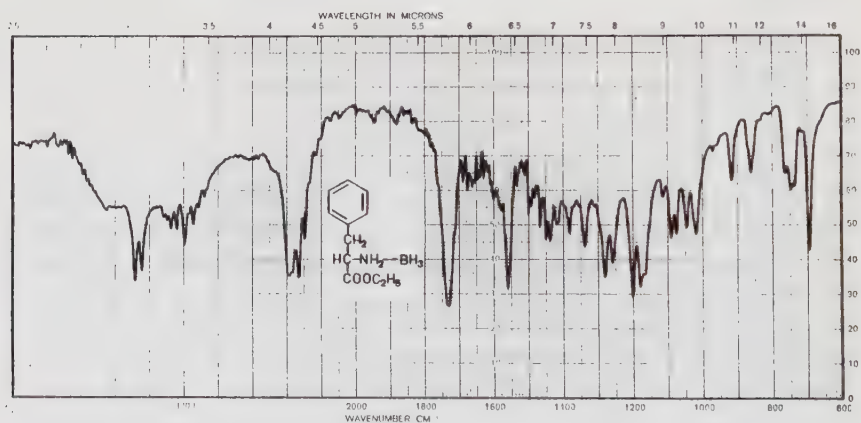


Abb.2: IR-Spektrum von S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) in KBr

4.3. Durchführung der enantioselektiven Reduktion von Ketonen mit chiralen Amin-Boranen aus α -Aminosäureestern

4.3.1. Struktur der zur Reduktion eingesetzten Ketone

Zur Reduktion mit den chiralen Amin-Boranen 1-3 wurden die Ketone 4a-7a eingesetzt (Tab.4-2; Fig.4-3).

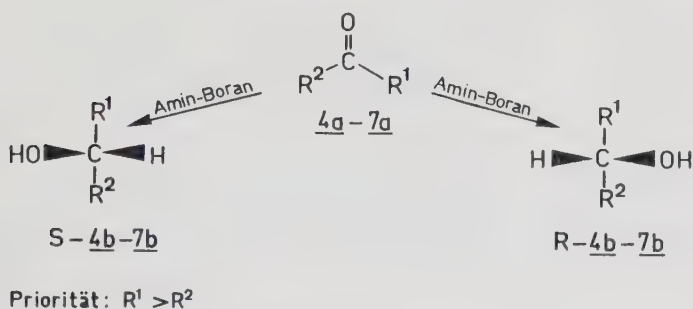


Fig.4-3

<u>Tabelle 4-2:</u> $\begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$				
Nr.	R^1	R^2	Summenformel Mol.-Masse	Schmp./ Sdp.
<u>4a</u>		$-\text{CH}_3$	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ 134, 2	Sdp. $100^\circ\text{C}/13\text{mm}$
<u>5a</u>		$-\text{CH}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ 210, 3	Schmp. $59-63^\circ\text{C}$
<u>6a</u>		$-\text{CH}_3$	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ 120, 1	Sdp. 202°C
<u>7a</u>		$-\text{CH}_3$	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ 86, 1	Sdp. $112,5^\circ\text{C}$

Die Ketone 4a-7a bilden bezüglich der Raumerfüllung des Restes R^1 eine "sterische Reihe". Als Anhaltspunkte für die effektive Raumerfüllung der Substituenten R^1 können die von UGI¹⁶⁰⁾ aufgestellten Ligandenwerte (Tab.4-3) gelten, deren Größe ein Maß für die Raumerfüllung von Substituenten an tetraedrischen Chiralitätszentren darstellt. Hierbei wird willkürlich für den Liganden H der Wert $\lambda = 0,00$, für die CH_3 -Gruppe der Wert $\lambda = 1,00$ festgesetzt. Die Größe der λ -Werte aller übrigen Substituenten wird anhand ihrer experimentell und rechnerisch ermittelten Freien-Enthalpie-Beziehung - von UGI¹⁶⁰⁾ als "repulsive Wechselwirkung" bezeichnet - in Relation zu den festgesetzten Bezugsliganden H- und CH_3 bestimmt.

Tabelle 4-3: Wechselwirkungsfähigkeit (λ) der Substituenten R nach ^{160, 161)}							
R	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	-CH- 		-CH( )
λ	0,00	1,00	1,05	(1,10) ^{*)}	1,15	1,23	1,27
*) geschätzter Wert							

Der λ -Wert für den Diphenylmethylrest wird von UGI¹⁶⁰⁾ nicht angegeben, wurde aber von SCHNEIDER und HALLER¹⁶¹⁾ rechnerisch und experimentell auf dem Weg einer kinetischen Racematspaltung ermittelt.

Der λ -Wert für die Benzylgruppe ist bisher nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der bei der Bestimmung des λ -Wertes der Diphenylmethylgruppe gemachten Erfahrungen¹⁶¹⁾ dürfte für die Benzylgruppe ein λ -Wert von 1,10 zu erwarten sein.

Ein zweiter Weg, der effektiven Raumerfüllung bestimmter Substituenten zahlenmäßig näherzukommen, besteht in der Heranziehung der Konformationsenergien dieser Substituenten, wie sie auf der Grundlage der Konformation cyclischer Verbindungen von ELIEL¹⁶²⁾ zusammengefaßt wurden. In Tab.4-4 findet sich eine Übersicht der Konformationsenergien der in diesem Zusammenhang interessierenden Substituenten.

Bei den in vorliegender Arbeit untersuchten Reaktionen handelt es sich um die Anlagerung eines Reagens mit bereits ausgebildetem, definiertem Chiralitätszentrum an eine prochirale Gruppe; hierbei sind die betreffenden Substituenten Bestandteile dieser prochiralen Gruppen. Für die Beurteilung des stereochemischen Verlaufs der untersuchten Reaktionen dürfen die Zahlenangaben aus beiden Beurteilungskriterien selbstverständlich nicht wertmäßig übernommen werden, sondern können nur erste qualitative Anhaltspunkte liefern.

<u>Table 4-4:</u> Konformationsenergien ΔG_R^0 der Substituenten R nach ^{162, 163)}					
R	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2$ - 		
ΔG_R^0	1,70	1,75	$\lesssim 2$	2,15	3,0

Bei der Reduktion der Ketone 4a-7a mit den chiralen Amin-Boranen 1-3, die ebenfalls verschiedenartige Substituenten tragen (Kap.4.2.), wurde somit das Auftreten einer gewissen Gesetzmäßigkeit in der Stereoselektivität des Reaktionsverlaufs erwartet. Diese Gesetzmäßigkeit sollte auf zwei Parameter zurückzuführen sein:

1. Aufgrund der s t e r i s c h e n Wechselwirkungen zwischen den Substituenten der chiralen Amin-Borane 1-3 und den Substituenten R^1 der eingesetzten Ketone sollte (bei gleichbleibendem R^2 der Ketone) eine Abhängigkeit der Stereoselektivität des Reaktionsverlaufs von der effektiven Raumerfüllung der jeweiligen Substituenten zu erkennen sein.
2. Ebenso sollten die e l e k t r o n i s c h e n Wechselwirkungen zwischen aromatischen Substituenten der Amin-Borane 1 und 2 und den Arylgruppen im Rest R^1 der Ketone 4a-6a durch den Effekt der sog. "Aryl-Aryl-Abstoßung" im Sinne MOSHER's⁶⁹⁾ den stereoselektiven Verlauf der Reaktion merklich beeinflussen.

4.3.2. Reduktion der Ketone 4a-7a mit den chiralen α -Aminosäureester-Boranen 1-3

Um aus der Umsetzung der Ketone 4a-7a mit den chiralen α -Aminosäureester-Boranen 1-3 zu den entsprechenden Alkoholen 4b-7b (Fig. 4-3) vergleichende Rückschlüsse auf die Stereoselektivität des Reaktionsverlaufs erhalten zu können, mußten die Reaktionsbedingungen bei diesen Synthesen standardisiert werden. Die wichtigsten Standardbedingungen der Reaktion sind im folgenden aufgeführt; Einzelheiten sowie Abweichungen sind dem Experimentellen Teil (Ziff. 4 - Ziff. 7, S. 117ff.) zu entnehmen.

Standardisierte Reaktionsbedingungen für die durchgeführten enantioselektiven Reduktionen der Ketone 4a-7a mit Aminosäureester-Boranen:

- | | |
|-----------------------------|--|
| 1. Molares Verhältnis: | Aminosäureester-Boran:
Keton = 2:1 |
| 2. Achirales Lösungsmittel: | Diethylether, absolut |
| 3. Reduktionstemperatur: | Raumtemperatur 20°C |
| 4. Reduktionsdauer: | insgesamt 7,5 h; das
Aminosäureester-Boran
wurde innerhalb 30 min
zugetropft. |

Die Reduktion der Ketone mit α -Aminosäureester-Boranen wird von einer Konkurrenzreaktion begleitet. Diese besteht darin, daß in einem α -Aminosäureester-Boran in Lösung durch Reduktion der Carbonsäureestergruppe des Aminosäureesters durch Boran diese Estergruppe in den entsprechenden Aminoalkohol 8 bzw. 9 überführt wird (Fig.4-4). Diese Nebenreaktion verläuft allerdings langsamer als die Reduktion der Ketone¹⁵³).

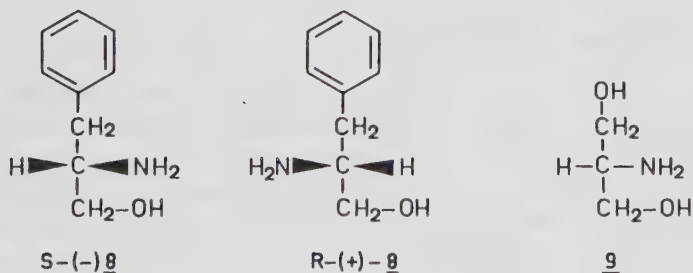


Fig.4-4

Da durch eine solche Konkurrenzreaktion Reduktionsmittel verbraucht wird, muß dieses im (1-molaren) Überschuß zur Reduktion der Ketone eingesetzt werden, um deren vollständige Umsetzung zu den gewünschten Alkoholen zu gewährleisten.

Die entstehenden Aminoalkohole, die im Fall von R-(+)-8 bzw. S-(-)-8 ihrerseits eine optische Aktivität besitzen (aus S-2 entsteht achirales 2) und dadurch das Ergebnis der stereoselektiven Reduktion verfälschen können, werden bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes aufgrund der Säuren/Basen-Trennung (s.Exp.Teil) eliminiert und spielen bei der Untersuchung der Reduktionsergebnisse der Ketone daher keine Rolle. Ihre vollständige Entfernung konnte durch gaschromatographische Methoden nachgewiesen werden.

Größere Bedeutung erlangt diese Nebenreaktion aber bei der asymmetrischen Reduktion der C=N-Bindung. Die Abtrennung der Aminoalkohole von optisch aktiven primären Aminen, die in diesem Fall nicht mehr auf dem Weg der Säuren/Basen-Trennung vorgenommen werden kann, wird bei der Synthese von optisch aktiven primären Aminen durch Reduktion der C=N-Bindung ausführlich beschrieben (Kap.5.3.3.4.).

4.4. Reduktionsergebnisse

Wie die in den Tabellen 4-5 bis 4-7 zusammengefaßten Ergebnisse der Reduktionen von Ketonen mit α -Aminosäureester-Boranen zeigen, treten in Abhängigkeit von der Struktur sowohl des Reduktionsmittels als auch des Ketons Unterschiede in den optischen Ausbeuten auf, wobei vor allem der aromatische bzw. aliphatische Charakter der betreffenden Substituenten eine Rolle spielt.

Die Reduktionen mit S- und R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran führten durchweg zu Produkten, in welchen eines der Enantiomeren einen deutlich überwiegenden Anteil hatte. Die Reduktionen mit S-Serinmethylester-Amin-Boran erbrachten nur geringe, im Einzelfall sogar keine meßbaren Enantiomerenüberschüsse bei den dargestellten Alkoholen.

Den Tabellen 4-5 bis 4-7 sind die Drehwerte und die optischen Asubeuten der Alkohole 4b-7b zu entnehmen, die aus den Umsetzungen der Ketone 4a-7a mit den Aminosäureester-Boranen 1-3 erhalten wurden.

Tabelle 4-5: Ergebnisse der Reduktion der Ketone 4a-7a mit S-Phenylalanin-
ethylester-Amin-Boran (1) (vgl. S. 51)

Alko- hol	R ¹	R ²	[α] _D ^t (o) der Reduktions- produkte ^{a)} <u>4b-7b</u>	t (°C)	c (g/100ml) (Lsm.)	[α] _D ^t (o) Max	p ^{b)} (%)	Konfig.d. überwieg. Enantio- meren	Lit.zur Konfig.d. dargest. Alkohole
<u>4b</u>	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₃	+5,83 [α] _D ^t ₅₄₆ =+7,03	20 23	reinst reinst	+26,6 [α] _D ^t ₅₄₆ = +32,2	21,9 21,8	S S	164-167)
<u>5b</u>	(C ₆ H ₅) ₂ CH-	-CH ₃	-2,25	23	^{9,44} (CHCl ₃)	-8,1	27,7	S	161, 164)
<u>6b</u>	C ₆ H ₅ -	-CH ₃	-4,76 -5,33	24 23	reinst ^{4,58} (CH ₃ OH)	-42,8 -45,5	11,1 11,7	S S	168, 169)
<u>7b</u>	i-C ₃ H ₇ -	-CH ₃	+0,62	20	^{2,27} (C ₂ H ₅ OH)	+5,34	11,6	S	170, 171)

a) alle angegebenen Werte beruhen auf mehreren Versuchen (Mittelwerte)

b) alle Werte unkorrigiert, da eingesetzter S-Phenylalaninethylester
100proz. enantiomerenrein (Kap.4.1.1.)

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Reduktion der Ketone 4a-7a mit R-Phenylalanin-ethyl-ester-Amin-Boran (2) (vgl. S. 51)

Alkohol	R ¹	R ²	$[\alpha]_D^{20}$ der Reduktionsprodukte <u>a)</u> <u>4b-7b</u>	t (°C)	c (g/100ml (Lsm.))	$[\alpha]_D^{20}$ Max	p ^{b)} (%)	Konfig.d. überwiegen- Enantiomeren	Lit. zur Konfig.d. dargest. Alkohole
<u>4b</u>	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₃	-6, 15 [α] _D ²⁰ = -7, 49	20	reinst	-26, 6 [α] _D ²⁰ = -32, 2	23, 1 23, 2	R R	164-167)
<u>5b</u>	(C ₆ H ₅) ₂ CH-	-CH ₃	+2, 28	23	6, 71 (CHCl ₃)	+8, 1	28, 1	R	161, 164)
<u>6b</u>	C ₆ H ₅ -	-CH ₃	- +5, 22	- 23	- 4, 72 (CH ₃ OH)	+42, 8 reinst bei -24°C +45, 5	- 11, 4	- R	168, 169)
<u>7b</u>	i-C ₃ H ₇ -	-CH ₃	-0, 61	20	4, 78 (C ₂ H ₅ OH)	-5, 34	11, 4	R	170, 171)

- a) alle angegebenen Werte beruhen auf mehreren Versuchen (Mittelwerte)
b) alle Werte unkorrigiert, da eingesetzter R-Phenylalaninethylester 100proz. enantiomerenrein (Kap. 4.1.1.).

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Reduktion der Ketone 4a-7a mit S-Serin-methylester-Amin-Boran (3) (vgl. S. 51)

Alkohol	R ¹	R ²	[α] _D ^t (°) der Reduktionsprodukte <u>4b-7b</u>	t (°C)	c (g/100ml) (Lsm.)	[α] _D ^t (°) Max	p (%)	Konfig.d. überwiegen. Enantiomeren	Lit. zur Konfig.d. dargest. Alkohole
<u>4b</u>	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₃	+2,54 [α] ₅₄₆ ^t = +3,01	20 23	reinst reinst	+26,6 [α] ₅₄₆ ^t = +32,2	9,55 9,34	S S	164-167)
<u>5b</u>	(C ₆ H ₅) ₂ CH-	-CH ₃	-1,6	23	6,15 (CHCl ₃)	-8,1	19,7	S	161, 164)
<u>6b</u>	C ₆ H ₅ -	-CH ₃	- -2,94	- 23	- (CH ₃ OH)	-42,8 reinst bei 24°C -45,5	- 6,5	- S	168, 169)
<u>7b</u>	i-C ₃ H ₇ -	-CH ₃	c)	20	4,80 (C ₂ H ₅ OH)	+5,34	d)	-	170, 171)

a) alle angegebenen Werte beruhen auf mehreren Versuchen (Mittelwerte)
 b) alle Werte unkorrigiert;
 c) praktisch nicht meßbar; s. Text
 d) auch bei wiederholten Versuchen konnte keine optische Ausbeute festgestellt werden

4.5. Diskussion und Interpretation der Versuchsergebnisse

4.5.1. Grad der erreichten optischen Induktion; Abhängigkeit von Größe und Art der Substituenten des Substrates und des Reduktionsmittels

Den in den Tabellen 4-5 bis 4-7 angegebenen Daten läßt sich entnehmen, daß Amin-Borane, die sich von α -Aminosäureestern ableiten, grundsätzlich Ketone der Struktur 4a-7a mit guten optischen Ausbeuten zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduzieren; ebenfalls befriedigend sind die chemischen Ausbeuten (s.Exp.Teil, Ziff.4,5,7).

Abb.3 zeigt als Beispiel das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Alkohol 4b, wie er aus der Reduktion von 4a mit Aminosäureester-Boran 1 erhalten wurde. Das Multipllett (Pseudosextett) des Methin-Protons wird bei $\delta = 3.97 \text{ ppm}$ ($J_{\text{CH}/\text{CH}_2} = 6 \text{ Hz}$ und $J_{\text{CH}/\text{CH}_3} = 6 \text{ Hz}$) registriert; die Signale der $^2\text{-CH}_2\text{-}$ ($\delta = 2.70 \text{ ppm}$) und $\text{CH}_3\text{-}$ ($\delta = 1.28 \text{ ppm}$) Gruppen treten als Dubletts, das OH-Signal als Singulett bei $\delta = 2.10 \text{ ppm}$ auf.

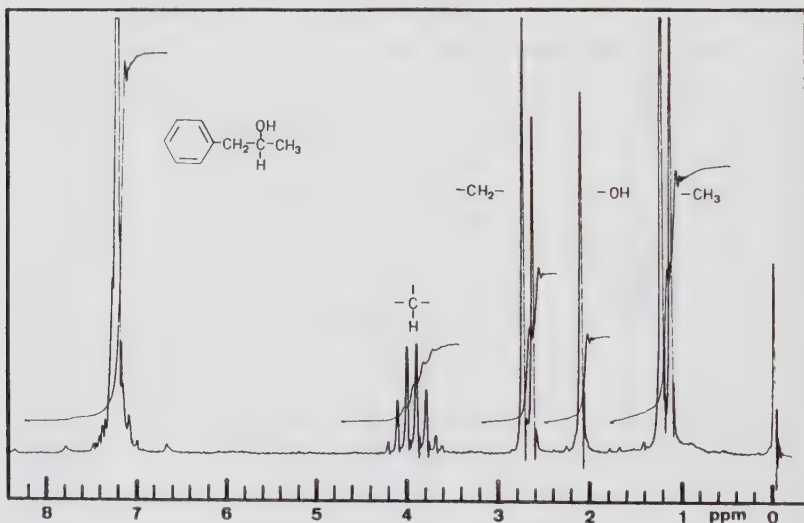


Abb.3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols 4b, erhalten durch Reduktion von 4a mit 1, in CDCl_3 ; (60 MHz)

Alle Reduktionsversuche innerhalb der angegebenen Versuchsreihen wurden unter jeweils gleichen Bedingungen wiederholt und führten stets zu gleichen Ergebnissen. Es kann als gesichert gelten, daß das Ausmaß der erreichten optischen Induktion einen reproduzierbaren Wert darstellt, was für einen einheitlichen Reduktionsverlauf und für die strukturelle Stabilität dieser Reagentienklasse spricht. Den α -Aminosäureester-Boranen kommt dadurch ebenso wie den aus "einfachen" Aminen entwickelten Amin-Boranen ein beachtlicher Vorzug vor den in ähnlicher Weise verwendeten chiralen Lithiumalkoxyalanaten zu^{78, 123-127}).

Die Verwendung von optisch aktiven α -Aminosäureestern als Amin-Komponente des Amin-Borans gestattete den wahlweisen Einsatz der S- oder R-Form der betreffenden Verbindung. Bei Einsatz von S- bzw. R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran als chiraalem Reagens konnten bei der Reduktion der Ketone 4a-7a innerhalb der meßtechnisch bedingten Fehlergrenze übereinstimmende Werte bezüglich der optischen Ausbeute, jedoch mit entgegengesetztem Drehsinn, erzielt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht zusätzlich die Konfigurationsstabilität und Zuverlässigkeit dieser chiralen Reduktionsmittel in Bezug auf die Reproduzierbarkeit ihrer Enantioselektivität (s.oben).

Überraschend sieht zunächst der prozentuale Anteil der erhaltenen Enantiomerenüberschüsse bei den einzelnen Versuchen aus, wenn lediglich die Raumerfüllung der Substituenten am Prochiralitätszentrum, wie sie aus den in Kap.4.3.1. aufgeführten Kriterien hervorgeht, zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen wird. Trotz der großen effektiven Raumerfüllung einer Isopropylgruppe (vgl.Tab.4-3 und 4-4) sind nach Reduktion von 7a mit R- bzw. S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran die optischen Ausbeuten (P) an 2-Methyl-butan-3-ol (7b) mit $\approx 11,5$ % wesentlich niedriger als die optischen Ausbeuten, die mit denselben Reduktionsmitteln bei 1,1-Diphenylpropan-2-ol (5b; P = 27,7 %) und 1-Phenyl-propan-2-ol (4b; P = 22 %) erreicht werden konnten.

Ein starkes Absinken der optischen Ausbeute (P) ergab sich generell bei allen untersuchten Reduktionen, wenn bei der Wahl des Reduktionsmittels von den beiden enantiomeren Phenylalaninethylester-Amin-Boranen 1 und 2 auf das S-Serinmethylester-Amin-Boran (3) übergegangen wurde. Bei der Reduktion des Isopropylmethylketons (7a) mit Serinmethylester-Amin-Boran (3) und damit bei einer Umsetzung, an welcher als einziger in der hier untersuchten Reihe nur aliphatisch substituierte Reaktionspartner beteiligt waren, war eine asymmetrische Induktion praktisch nicht mehr meßbar (vgl. Tab. 4-7).

Innerhalb der untersuchten Reihe wird somit deutlich, daß die Reaktion dann am ausgeprägtesten enantioselektiv abläuft, wenn Substrat und Reduktionsmittel in unmittelbarer Nähe des prochiralen bzw. chiralen Zentrums aromatische Substituenten besitzen; bei Erweiterung der Benzylgruppe in Alkohol 4b um einen weiteren Aromaten zur Diphenylmethylgruppe (Alkohol 5b) wird eine Erhöhung der optischen Ausbeute beobachtet. Weiterhin geht aus den Ergebnissen in den Tabellen 4-5 bis 4-7 hervor, daß bei der Verwendung des S-Serinmethylester-Amin-Borans (3), bei dem im Vergleich zu 1 oder 2 deren Phenylgruppe durch eine Hydroxymethylgruppe ersetzt ist, die erreichbare optische Ausbeute bei allen untersuchten Verbindungen absinkt, z.T. in beträchtlichem Ausmaß; das auffälligste Resultat tritt hier bei der Reduktion von 7a mit 3 auf (vgl. Tab. 4-7).

Alle diese Ergebnisse lassen sich auf Wechselwirkungen zwischen Substrat und Reduktionsmittel zurückführen, wie sie erstmals von BURROWS und MOSHER^{69a, 172}) (vgl. Kap. 2.3.2.) beobachtet wurden und zur Postulierung von sog. "Aryl-Aryl-Abstoßungen" führten. Das Vorliegen einer solchen Aryl-Aryl-Abstoßung hat den enantioselektiven Verlauf der hier (Tab. 4-5, 4-6, 4-7) untersuchten Reaktionen offensichtlich stark beeinflußt, wodurch die Bedeutung

p o l a r e r Effekte¹⁷³⁾ neben der Bedeutung sterischer Effekte für die Lenkung des Reaktionsverlaufs einer enantioselektiven Umsetzung deutlich wird.

Die Reduktion von Acetophenon (6a) mit α -Aminosäureester-Boranen zum entsprechenden 1-Phenylethan-2-ol (6b) stellt in verschiedener Hinsicht einen Sonderfall dar. Die Reduktion verlief nicht vollständig; der reduzierte Anteil betrug im Durchschnitt 80 %. Dabei wurde beobachtet, daß die Reduktion in Diethylether bessere chemische Ausbeuten brachte als in Ethylenglycoldimethylether, in welchem Lösungsmittel die Darstellung des Aminosäureester-Borans vorgenommen wird. Die Abtrennung des überschüssigen Ketons 6a erfolgte durch präparative Gaschromatographie (s.Exp.Teil, Ziff.7; Abb.17 und Abb.18, S.123).

Um sicherzustellen, daß während des gaschromatographischen Reinigungsprozesses, der bei hoher Temperatur abläuft, keine Racemisierung stattgefunden hatte, wurde der gereinigte Alkohol 6b zunächst polarimetrisch vermessen, dann unter N_2 -Atmosphäre 20 Min. auf 100°C gehalten und anschließend erneut vermessen. Am Drehwert der Substanz und somit am prozentualen Anteil des überwiegenden Enantiomeren konnte im angegebenen Zeitraum unter diesen Bedingungen keine meßbare Veränderung festgestellt werden. Es wurde daher davon ausgegangen, daß auch während des Durchgangs im präparativen Gaschromatographen keine Veränderung erfolgt war.

Darüberhinaus mußte auch in Betracht gezogen werden, daß bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes unter sauren Bedingungen teilweise eine Racemisierung des Alkohols 6b über einen S_N -Mechanismus eintritt. Zur Überprüfung wurde ein Reaktionsansatz auf dem üblichen Weg (s.Exp.Teil, Ziff.5) aufgearbeitet. Ein weiterer Reaktionsansatz wurde nach der modifizierten Version (s.Exp.Teil, Ziff.6) alkalischen bzw. neutralen Bedingungen unterworfen. Beide Verfahren führten zum gleichen feststellbaren Enantiomeren-

überschuß. Zusätzlich wurde der nach Ziff.6 (s.Exp.Teil) aufgearbeitete Alkohol 6b nach der ersten polarimetrischen Vermessung 15 min mit etherischer Salzsäure behandelt. Auch hier ließ sich kein Unterschied des Drehwertes gegenüber dem vor der Säurebehandlung gefundenen erkennen.

Obwohl nach diesen Beobachtungen eine partielle Racemisierung des im Überschuß vorliegenden Enantiomeren von 6b auszuschließen ist, lagen die optischen Ausbeuten, die durch Reduktion von 6a mit den Aminosäureester-Boranen 1-2 erhalten wurden, wesentlich unter den Werten, die in der untersuchten Reihe in Relation zu den übrigen Reduktionsergebnissen aufgrund der Raumerfüllung des Aromaten und einer möglichen Aryl-Aryl-Abstoßung innerhalb des Übergangszustandes zunächst erwartet werden konnten.

Ein Modell der Reaktionspartner 6a und 1 bzw. 2 im Übergangszustand (Fig.4-7; näheres zur Modellvorstellung Kap. 4.5.2.) demonstriert, daß die aromatischen Gruppen am Substrat und am Reduktionsmittel, die für die sterische Lenkung der Reduktion zu einem großen Teil verantwortlich sind, in unterschiedlicher räumlicher Entfernung zu ihrem jeweiligen Chiralitäts- bzw. Prochiralitätszentrum stehen. Dadurch wird bei der Reduktion von 6a die Möglichkeit einer abstoßenden Wechselwirkung zwischen diesen aromatischen Gruppen vermindert; somit ist der entsprechende Übergangszustand energetisch nicht so stark benachteiligt wie der vergleichbare Übergangszustand bei der Reduktion von 4a mit 1 oder 2 (Fig.4-6).

Das Modell der Reduktion von Benzylmethylketon (4a) zeigt darüberhinaus, daß die beiden maßgeblichen Aromaten im weniger stabilen Übergangszustand eine "sandwich"artige Stellung, d.h. Ebene auf Ebene, einnehmen; nach den von MOSHER¹⁷²⁾ entwickelten Vorstellungen ist das die Voraussetzung für eine Aryl-Aryl-Abstoßung (Fig.4-6).

Eine solche Partialkonformation, die zu einer hohen Stereoselektivität beitragen würde, ist aber für die Reduktion von Acetophenon (6a) mit 1, aus energetischen Gründen stark benachteiligt, und kann praktisch ausgeschlossen werden, da der Arylrest und die Carbonylgruppe bei 6a durch den Konjugationseffekt zwangsläufig k o p l a n a r angeordnet sein müssen. Die Stellung des Arylrestes des Ketons wird dadurch in einer Ebene fixiert. Die Möglichkeit einer Aryl-Aryl-Abstoßung bei der Reduktion von 6a tritt somit in den Hintergrund im Vergleich zu den Reduktionen von 4a und 5a mit 1 bzw. 2; damit erklärt sich die geringe optische Ausbeute ($P \approx 11\%$) von 6b auch bei der Reduktion mit aromatisch substituierten Aminosäureester-Boranen (Tab.4-5, 4-6). Eine noch geringere optische Ausbeute ($P \approx 6,5\%$) ist bei der Reduktion von 6a mit Serinmethylester-Amin-Boran (3) zu beobachten (Tab.4-7).

4.5.2. Diskussion des sterischen Verlaufs der Reduktionen von 4a-7a mit den Aminosäureester-Boranen 1-3

Für den Verlauf einer enantioselektiven Reduktion und für die absolute Konfiguration eines im Überschuß gebildeten Enantiomeren sind einerseits die Struktur des chiralen Reagens (Kap.4.5.1.), andererseits der Mechanismus der Reaktion bestimmend. Zwangsläufig müssen die während des Ablaufs solcher Reaktionen mit chiralen Reduktionsmitteln auftretenden kompetitiven Übergangszustände diastereomeren Charakter haben^{*)}. Nach den Untersuchungen von JONES¹¹⁷⁾ ist für den Reduktionsverlauf zwischen einer

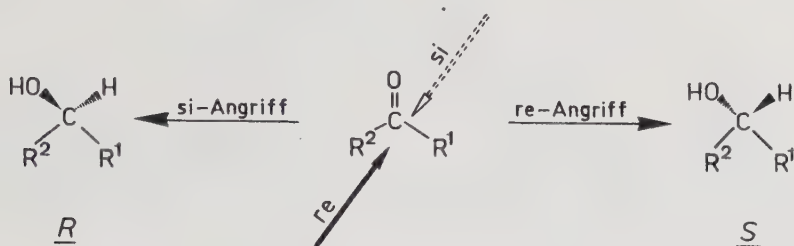
^{*)} Eine neuere Übersicht über Modellvorstellungen von Übergangszuständen wurde von KAGAN und FIAUD¹⁷⁴⁾ veröffentlicht.

C=O-Gruppe und einem Amin-Boran ein Vier-Zentren-Übergangszustand anzunehmen (Kap.2.3.); diese Modellvorstellung hat sich im Rahmen aller Boran-Reduktionen bisher als geeignet erwiesen, den jeweils beobachteten bevorzugten Angriff an einer der beiden Seiten der C=O-Gruppe befriedigend zu erklären. Damit konnten auch die Ergebnisse der Reduktion von Ketonen mit Amin-Boranen aus chiralen Arylalkylaminen ausreichend interpretiert werden^{97,98}).

Die in den Tabellen 4-4 bis 4-7 angegebenen Ergebnisse lassen erkennen, daß bei den hier beschriebenen Reduktionen der Ketone 4a-7a mit α -Aminosäureester-Boranen die absoluten Konfigurationen der im Überschuß gebildeten Enantiomeren ohne Ausnahme mit den absoluten Konfigurationen der eingesetzten α -Aminosäureester, aus denen die Amin-Borane gewonnen wurden, korrelierbar sind. Bei Verwendung von S-Serinmethylester- bzw. S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran wurden die S-konfigurierten Carbinole 4b-7b erhalten; sinngemäß umgekehrt verläuft die Reduktion mit R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran. Dadurch ergibt sich, daß bei der Verwendung der S-konfigurierten Reagentien die Carbonylgruppe bevorzugt von der re-Seite^{*)} angegriffen wird; bei Einsatz der R-konfigurierten Reagentien erfolgt der bevorzugte Angriff auf der si-Seite der Carbonylgruppe. Der Grund für die überwiegende Lenkung in eine bestimmte Angriffsrichtung und damit auch der Grund für einen asymmetrischen Reaktionsverlauf liegt in den geringeren sterischen Wechselwirkungen innerhalb des betreffenden diastereomeren Übergangszustandes und damit seiner höheren Stabilität. Ebenso

*) Zur Spezifizierung der beiden Seiten wird die CAHN-INGOLD-PRELOG'sche Sequenzregel für nur zwei Dimensionen benutzt. Sind die Liganden für den Betrachter nach ihrer Rangfolge (a, b, c) im Uhrzeigersinn angeordnet, spricht man von der re-Seite. Eine Anordnung entgegen dem Uhrzeigersinn kommt der si-Seite zu^{175,176}) (vgl. Fig.4-5).

trägt eine fehlende Aryl-Aryl-Abstoßung gegenüber dem kompetitiven, nicht bevorzugten Übergangszustand zur Lenkung des Reduktionsverlaufs bei.



Priorität: $\text{R}^1 > \text{R}^2$

Fig. 4-5

Der übereinstimmende Reaktionsverlauf hinsichtlich der Enantioselektivität gestattet es, das Ergebnis der asymmetrischen Reduktion zumindest als unterstützenden Faktor bei der Konfigurationsbestimmung derartiger Alkohole heranzuziehen, und in reziprokem Sinn auch zur Ermittlung bzw. Bestätigung der Konfiguration des chiralen Reagens.

Hiervon ausgehend lassen sich die in Fig. 4-6 und Fig. 4-7 dargestellten Modelle für die kompetitiven Übergangszustände der begünstigten (A,B) bzw. benachteiligten (A',B') Reaktionswege vorschlagen.

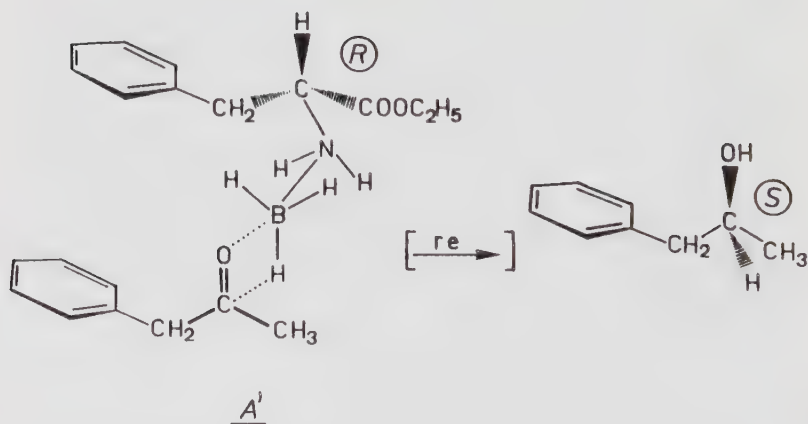
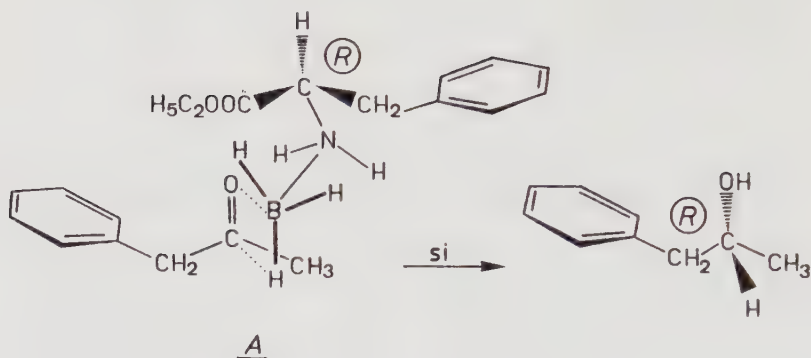


Fig. 4-6a

Asymmetrische Reduktion von Benzylmethylketon (4a) mit R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (2) zum 1-Phenylpropan-2-ol (4b); A= bevorzugter, A'= benachteiligter Reaktionsweg.

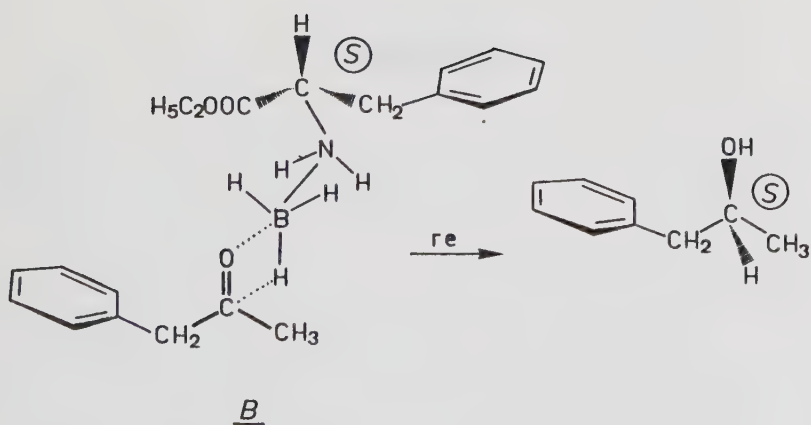
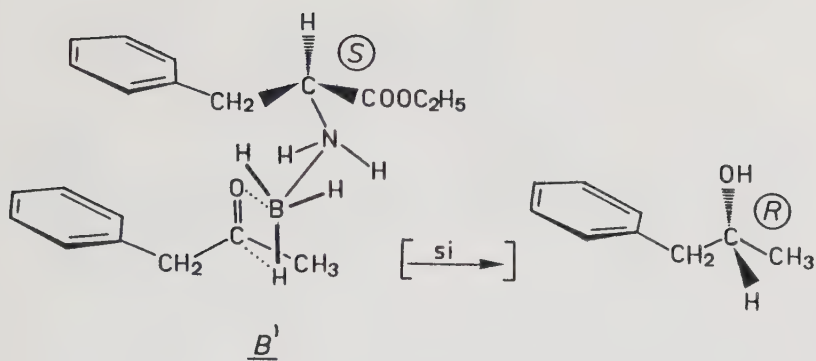


Fig.4-6b

Asymmetrische Reduktion von Benzylmethylketon (4a) mit S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) zum 1-Phenylpropan-2-ol (4b); B = bevorzugter, B' = benachteiligter Reaktionsweg.

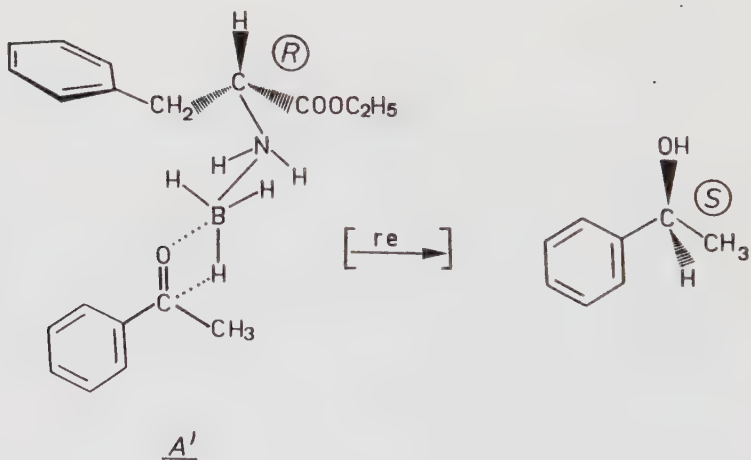
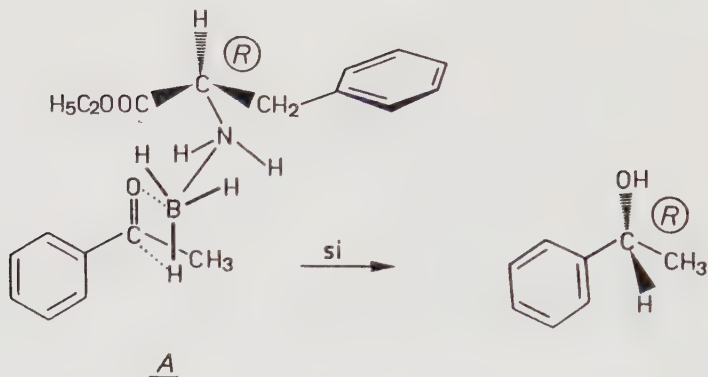


Fig. 4-7a

Asymmetrische Reduktion von Acetophenon (6a) mit R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (2) zum 1-Phenylethan-2-ol (6b);
A = bevorzugter, A' = benachteiligter Reaktionsweg.

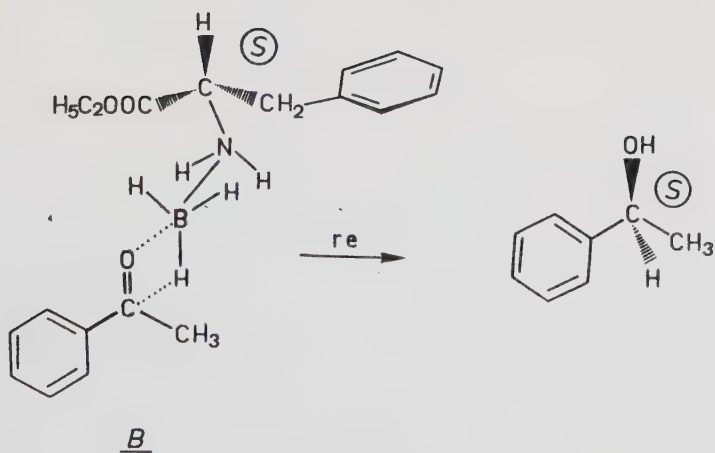
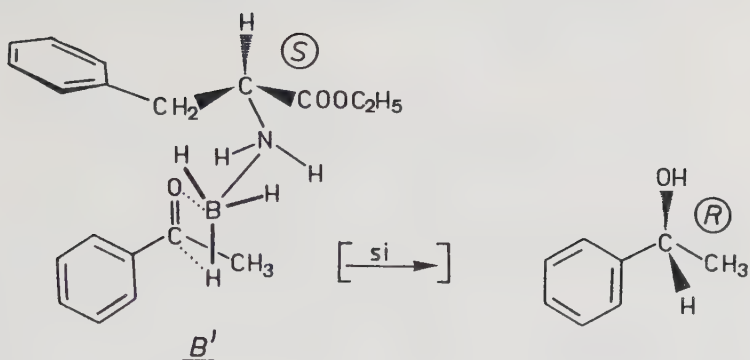


Fig. 4-7b

Asymmetrische Reduktion von Acetophenon (6a) mit S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) zum 1-Phenylethan-2-ol (6b);
 B = bevorzugter, B' = benachteiligter Reaktionsweg.

5. Amin-Borane aus α -Aminosäureestern als chirale Reduktionsmittel der C=N-Doppelbindung in Grignardreagens-Nitril-Addukten

5.1. Reduktion der C=N-Doppelbindung in Grignardreagens-Nitril-Addukten unter achiralen Bedingungen

Zur Synthese primärer Amine ist nach den Untersuchungen von POHLAND und SULLIVAN¹¹³⁾ neben zahlreichen anderen Methoden¹⁷⁷⁾ auch der in Fig.5-1 dargestellte Weg möglich. Hierbei wird ein Nitril mit einem Grignardreagens umgesetzt und die intermediär entstehende Zwischenstufe "in situ" mit einem Reduktionsmittel, in diesem Fall Lithiumalanat, reduziert.

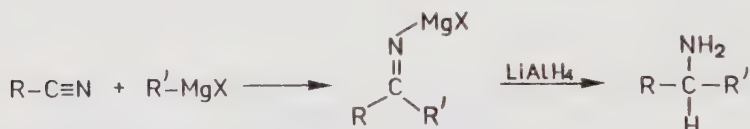
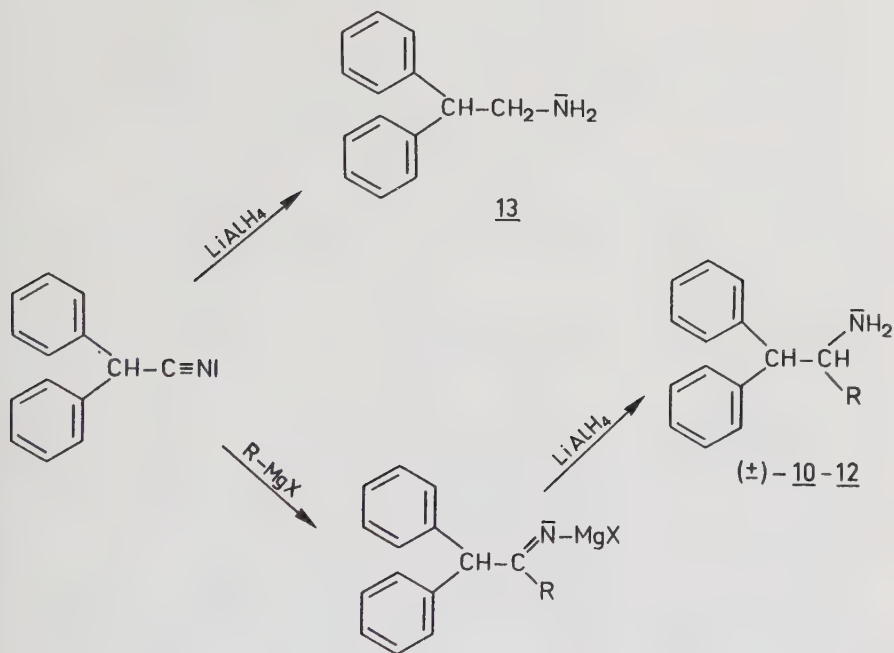


Fig.5-1

Dieser Reaktionsweg bietet die Möglichkeit, die Ergebnisse der Reduktion von C=O- und C=N-Doppelbindungen mit chiralen Reagentien hinsichtlich der optischen Ausbeuten vergleichend zu beurteilen. Um einen derartigen Vergleich übersichtlich zu gestalten, ist es erforderlich, möglichst viele Parameter innerhalb der Versuchsreihe konstant zu halten. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen an solchen Aminen bzw. Aminvorstufen durchgeführt, die enge strukturelle Gemeinsamkeiten mit den Alkoholen aufweisen, die mit denselben chiralen Reduktionsmitteln (Kap.4.) oder durch andere chirale Reduktionsverfahren gewonnen wurden^{78,97)}.

Die Reduktion solcher Grignardreagens-Nitril-Addukte wurde zunächst unter achiralen Bedingungen überprüft. Nach der in Fig.5-2 angegebenen Übersicht wurde Diphenylacetonitril mit einer Reihe von Grignardreagentien umgesetzt und die Addukte

in etherischer Suspension "in situ" mit Lithiumalanat reduziert (s.Exp.Teil, Ziff.8).



10: R = -CH₃ (X=J)

11: R = -C₂H₅ (X=Br)

12: R = -C₆H₅ (X=Br)

Fig. 5-2

Die in der Tabelle 5-1 zusammengefaßten Versuchsergebnisse dieser Reihe zeigen, daß die Reduktion dieser Grignardreagens-Nitril-Addukte zum primären Amin grundsätzlich durchführbar ist; die Ausbeuten allerdings sind sehr gering.

- a) Die Umsetzung von Diphenylacetonitril mit Grignard-reagentien verläuft unvollständig; dies erklärt sich aus der CH-Acidität des Diphenylacetonitrils, die teilweise zu einer α -Metallierung der Verbindung führt¹⁷⁸⁾. Zudem behindert die Diphenylmethylgruppe der Ausgangssubstanz durch ihre sterische Raumerfüllung den Angriff des Grignardreagens.
- b) Das bereits in unbefriedigender Ausbeute primär gebildete Grignardreagens-Nitril-Addukt mit metallierter Imin-Struktur wird unter den Bedingungen der beschriebenen Lithiumalanat-Reduktion nicht vollständig in das entsprechende primäre Amin überführt. Das nicht umgesetzte Imin-Zwischenprodukt wird bei der Aufarbeitung zum entsprechenden Keton hydrolysiert. Dieses Keton läßt sich zusammen mit der Ausgangssubstanz (Diphenylacetonitril) in der etherischen Phase des bei der Aufarbeitung entstehenden Zweiphasen-Gemischs nachweisen (s.Exp.Teil, Ziff.8).

Das wegen der unvollständigen Umsetzung mit Alkyl- bzw. Arylmagnesiumhalogeniden bei allen diesen Versuchen im Reaktionsgemisch verbleibende Diphenylacetonitril reagiert mit dem im Überschuß vorliegenden Lithiumalanat zum 1,1-Diphenyl-2-amino-ethan (13). Dadurch ergibt sich bei diesen unter *a c h i r a l e n* Bedingungen vorgenommenen Reduktionen das Problem, das Amin 13 von den Aminen 10-12 quantitativ abzutrennen (Fig.5-2). Eine ausreichende Reinigung konnte durch Umkristallisation der Hydrochloride aus Ethanol/Chloroform (s.Exp.Teil, Ziff.8) erreicht werden. Da die untersuchten α -Aminosäureester-Borane die Nitrilgruppe des Diphenylacetonitrils nicht zum Amin reduzieren, entfällt bei den enantioselektiven Reduktionen (Kap.5.3.) eine solche Trennung.

Um das Nebenprodukt 13 eindeutig nachzuweisen und zu identifizieren, war es notwendig, eine gezielte Synthese des 1,1-Diphenyl-2-amino-ethans (13) durchzuführen. Hierzu

wurde Diphenylacetonitril in Diethylether mit Lithiumalanat umgesetzt (s.Exp.Teil, Ziff.9) und das dabei erhaltene Amin 13 in Form seines Hydrochlorids 13a isoliert (Abb.4).

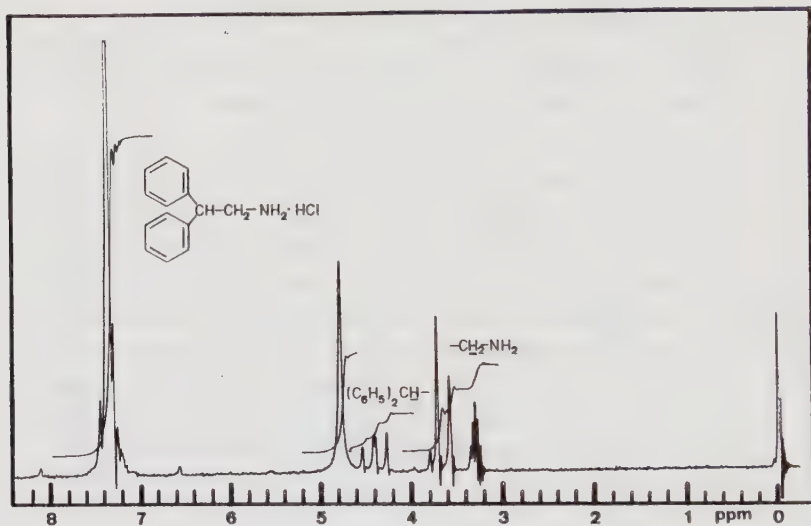


Abb.4: ^1H -NMR-Spektrum von 1,1-Diphenyl-2-amino-ethanhydrochlorid (13a) in CD_3OD (60 MHz)

Die Struktur der Amin-hydrochloride 10a-12a wird durch ihre ^1H -NMR-Spektren belegt (s.Tab.5-2; Abb.5,6,7,8).

Besonders übersichtlich sind die ^1H -NMR-Spektren von 12a und seinem N-Salicylidenderivat 12b, das ebenso wie das N-Acetylderivat 12c dargestellt wurde, um im ^1H -NMR-Spektrum eine sichere Signalzuordnung zu gewährleisten. Die beiden benachbarten Protonen an C-1 und C-2 des 1,1,2-Triphenyl-2-amino-ethanhydrochlorids (12a) in CD_3OD bilden ein Quartett; das bei tieferem Feld auftretende Dublett ist, wie aus dem Vergleich der Spektren des N-Salicylidenderivats 12b und des N-Acetylderivats 12c hervorgeht (Abb.8; Tab.5-2), dem Methinproton an C-2 zuzuordnen.

Tabelle 5-2: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Amin-hydrochloride 10a - 12a und weiterer Derivate (11b, 12b, 12c); δ -Werte in ppm, 10proz. Lösungen, 60 MHz

Nr.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	Lösungs- mittel (innerer Standard TMS)	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	$-\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}=\text{C} \\ \\ \text{N} \end{array}$	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{\text{NH,CH}}$ (Hz)
<u>10a</u>	CH_3	CD_3OD	4.07 (d)	4.3 (m)		$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1.30(d)			12	
<u>11a</u>	C_2H_5	CD_3OD	4.23	4.23		1.7(m)	1.02(t)			—	
<u>11b</u>	C_2H_5	CDCl_3	4.20(d)	3.8(m)		1.6(m)	0.83(t)		8.00(s)	10	
<u>12a</u>	C_6H_5	CD_3OD	4.63(d)	5.35(d)						12	
<u>12b</u>	C_6H_5	CDCl_3	4.60(d)	5.08(d)					8.08(s)	10	
<u>12c</u>	C_6H_5	$\text{CDCl}_3 /$ DMSO-d6	4.37(d)	5.74(dd)	8.40(d)			1.66(s)		12	9

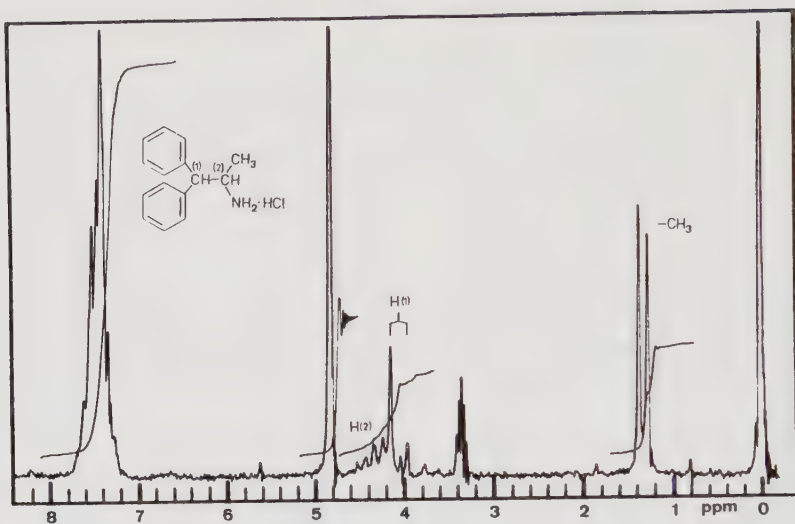


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von $(\pm)$ -1,1-Diphenyl-2-amino-propan-hydrochlorid (**10a**) in CD_3OD ; (60 MHz)

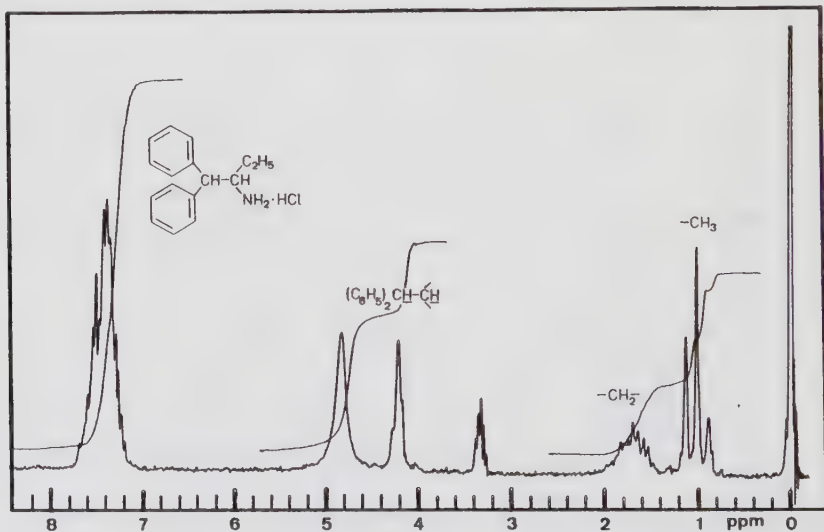


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von $(\pm)$ -1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid (**11a**) in CD_3OD ; (60 MHz)

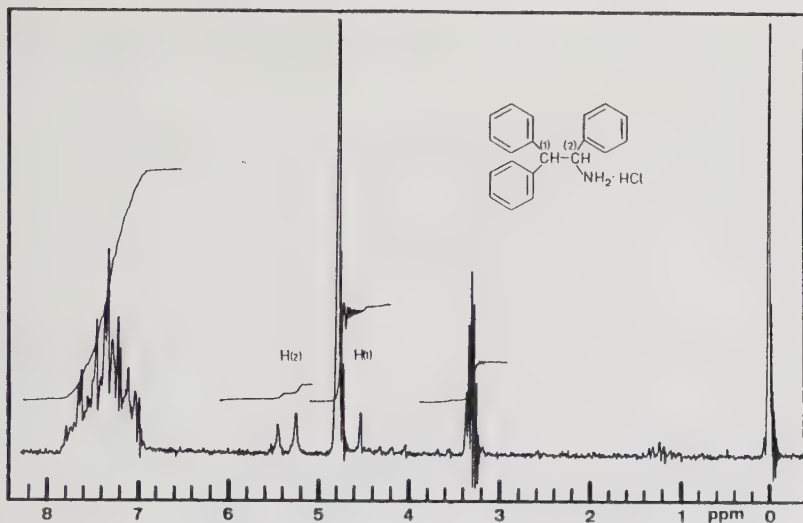


Abb.7: ^1H -NMR-Spektrum von (±)-1,1,2-Triphenyl-2-aminoethan-hydrochlorid (12a) in CD_3OD ; (60 MHz)

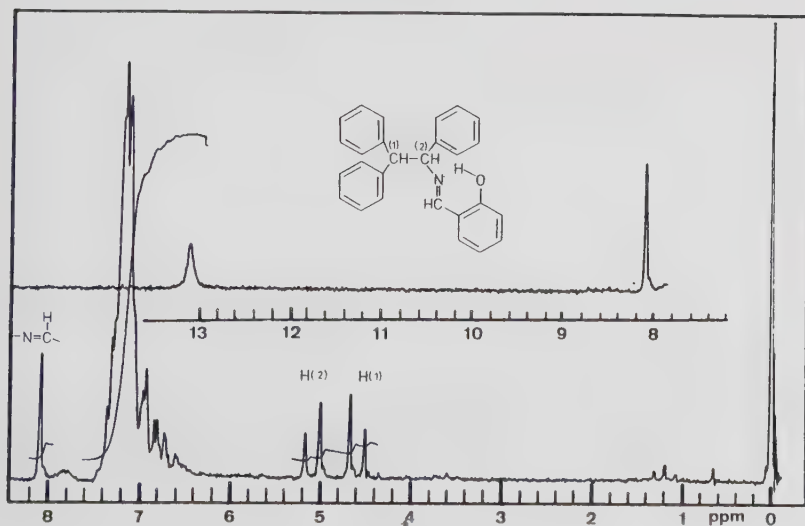


Abb.8: ^1H -NMR-Spektrum des N-Salicylidderivats von (±)-1,1,2-Triphenyl-2-aminoethan, (12b), in CDCl_3 ; (60 MHz)

5.2. Synthese und Racematspaltung von 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11)

Die Synthesewege für 1,1-Diphenyl-2-amino-propan (10) und 1,1,2-Triphenyl-2-amino-ethan (12) sowie deren Hydrochloride 10a, 12a sind beschrieben¹⁷⁹⁻¹⁸²; ebenso sind Methoden zur Racemattrennung und zur Ermittlung der absoluten Konfiguration der optischen Antipoden bekannt.

Zur Darstellung von 1,1-Diphenyl-2-amino-propan (10) wurde 1,1-Diphenylaceton-ketoxim mit Lithiumalanat reduziert¹⁷⁹; die beiden Enantiomeren wurden über die diastereomeren Salze der (+)-10-Camphersulfonsäure getrennt¹⁷⁹. Durch Abbaureaktionen wurde von COLLINS¹⁷⁹ der in absolutem Ethanol rechtsdrehenden Base bzw. dem linksdrehenden Hydrochlorid von 10 die R-Konfiguration zugeordnet.

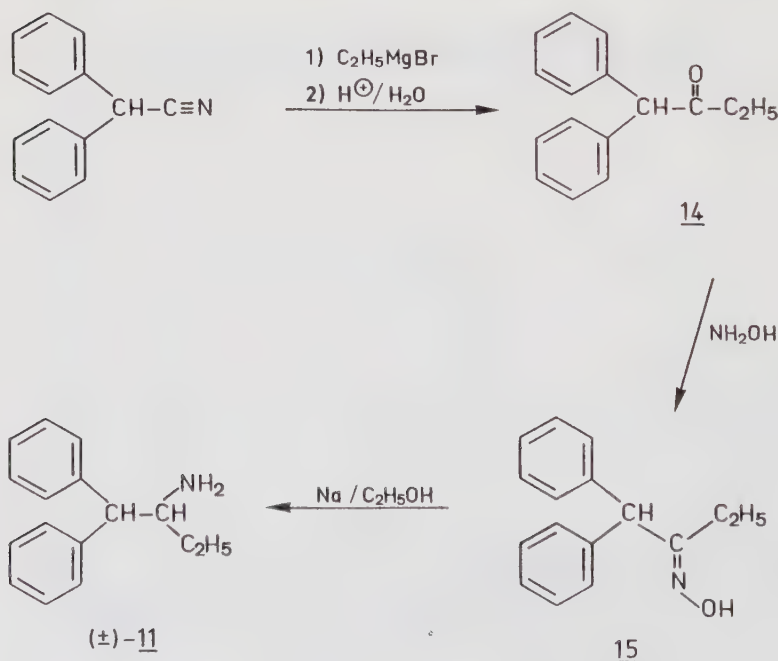


Fig. 5-3

Das 1,1,2-Triphenyl-2-amino-ethan (12) wurde durch reduktive Aminierung von Diphenylacetophenon gewonnen¹⁸⁰⁻¹⁸²}, die Racemattrennung erfolgte über die weinsäuren Salze¹⁸⁰}. Durch Abbaureaktionen^{183,184} sowie durch ORD/CD-Messungen^{180,181}) wurde für die in Ethanol linksdrehende Base bzw. das linksdrehende Hydrochlorid die R-Konfiguration festgestellt.

Weder Syntheseweg noch Racemattrennung sind bisher für das 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) beschrieben. Zur Darstellung wurde das 1,1-Diphenylbutan-2-on (14) in sein Ketoxim 15 überführt und dieses mit metallischem Natrium reduziert (Kap.5.2.1. - 5.2.3.; Fig.5-3). Die Racemattrennung wird in Kap.5.2.4. beschrieben.

5.2.1. 1,1-Diphenylbutan-2-on (14)

Die Synthese des Ketons 14 wurde nach einem von WALTON¹⁸⁵) beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von Diphenylacetonitril mit Ethylmagnesiumbromid durchgeführt (Fig.5-3). Auch bei dieser Grignardierung wurden die bereits erwähnten Komplikationen (Kap.5.1.) beobachtet, die auf die Acidität des α -ständigen Wasserstoffatoms zurückzuführen sind und zu einer Ausbeuteverminderung führen. Nicht umgesetztes Diphenylacetonitril wurde zur Diphenylelessigsäure hydrolysiert und diese über ihr Kaliumsalz abgetrennt.

5.2.2. 1,1-Diphenylbutan-2-ketoxim (15)

Das 1,1-Diphenylbutan-2-on (14) wurde durch Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid in das gut kristallisierende Ketoxim 15 überführt (Fig.5-3). Struktur und Reinheit der Verbindung wurden durch das ¹H-NMR-Spektrum gesichert.

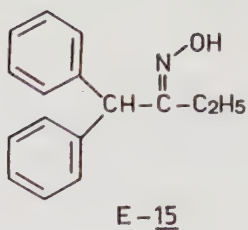
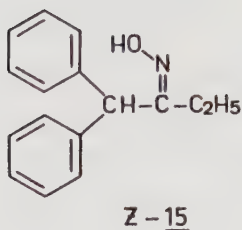


Fig. 5-4

Das ^1H -NMR-Spektrum von 15 (Abb. 9) läßt erkennen, daß ein E/Z-Isomerengemisch vorliegt, in welchem das E-Isomere stark überwiegt. Das Quartett der CH_2 -Protonen tritt bei $\delta = 2.25$ ppm (E-Form) bzw. $\delta = 2.05$ ppm (Z-Form) auf, das Singulett des $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ -Protons bei $\delta = 5.1$ ppm (E-Form) bzw. bei $\delta = 5.9$ ppm (Z-Form); das Singulett für die OH-Gruppe erscheint bei $\delta = 10.6$ ppm.

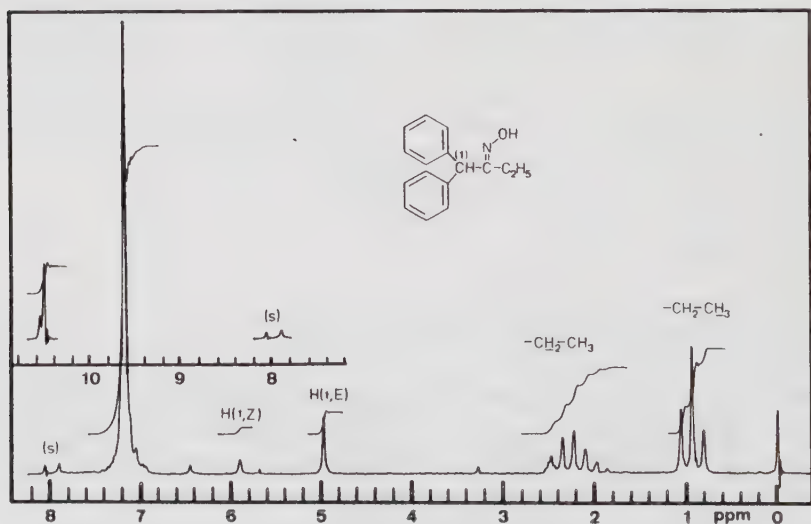


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 1,1-Diphenylbutan-2-ketoxim (15) in $\text{DMSO}-d_6$; (60 MHz)

5.2.3. 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11); 1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid (11a)

Zur Reduktion von 15 wurde ein Verfahren gewählt, das sich zur Aminsynthese aus Oximen vielfach bewährt hat¹⁷⁷); das Ketoxim 15 wurde dabei mit Natrium in siedendem Ethanol reduziert (Fig.5-3), anschließend das racemische Amin als Hydrochlorid 11a isoliert. Die Struktur wurde ¹H-NMR-spektroskopisch gesichert (Abb.6, S.78), sowohl am Beispiel des Hydrochlorids als auch des N-Salicylidenderivates 11b.

5.2.4. Racemattrennung von (+)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) als diastereomeres Salz der (+)-3-Brom-8-camphersulfonsäure

Die Racemattrennung des Amins 11 wurde durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze durchgeführt. Nachdem Versuche mit (+)-10-Camphersulfonsäure zunächst nur eine unvollständige Trennung ergeben hatten, wurde als optisch reine Säurekomponente das Ammoniumsalz der (+)-3-Brom-8-camphersulfonsäure eingesetzt; diese Verbindung hatte sich bereits zur Racemattrennung anderer Amine bewährt^{186,187}).

Durch mehrfaches Umkristallisieren konnte ein reines, in absolutem Ethanol rechtsdrehendes 1,1-Diphenyl-2-amino-butan-3-brom-8-camphersulfonat (11c) isoliert werden.

Der Maximaldrehwert beträgt $[\alpha]_D^{25} = +65,4^{\circ}$ (1,25; C₂H₅OH).

Aus diesem Salz wurde die freie Base 11 gewonnen, die in Ethanol linksdrehend ist; $[\alpha]_{578}^{25} = -5,24^{\circ}$.

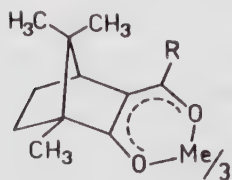
Das Hydrochlorid 11a weist in Ethanol ebenfalls negativen Drehsinn auf; $[\alpha]_D^{25} = -1,2^{\circ}$ (c=2; C₂H₅OH).

5.2.5. Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)-11

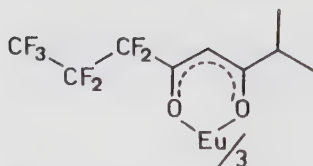
Im ^1H -NMR-Spektrum können Enantiomere durch Bildung diastereomerer Komplexe mit enantiomerenreinen chiralen Lanthanid-Verschiebungsreagentien¹⁸⁸⁻¹⁹²⁾ unterschieden werden. Gelingt es, für die Signale bestimmter Protonen so große Verschiebungsdifferenzen zu erreichen, daß eine zur Integration ausreichende Signaltrennung zustande kommt, ist mit dieser Methode ein zuverlässiger Weg zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit gegeben. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß Derivatbildungen, die mit einer Veränderung des Enantiomerenverhältnisses einhergehen können, nicht erforderlich sind. Speziell zur Enantiomerenreinheitsbestimmung von Alkoholen und Aminen haben sich die chiralen Lanthanid-Shiftreagentien bewährt.

Auf ihre Eignung als Verschiebungsreagentien für 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) wurden folgende Verbindungen untersucht:

Tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-(+)-camphorato]-europium [$\text{Eu}(\text{tfc})_3$] und -praseodym [$\text{Pr}(\text{tfc})_3$], Tris-(3-heptafluorobutyryl-d-camphorato)-europium [$\text{Eu}(\text{hfbc})_3$] sowie Tris-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandionato)-europium [$\text{Eu}(\text{fod})_3$] (Fig.5-5).



$\text{Pr}(\text{tfc})_3$: $\text{R} = \text{CF}_3$
 $\text{Eu}(\text{tfc})_3$: $\text{R} = \text{CF}_3$
 $\text{Eu}(\text{hfbc})_3$: $\text{R} = \text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$



$\text{Eu}(\text{fod})_3$

Fig.5-5

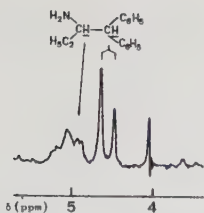


Abb. 10a: $(\pm)$ -**11** 50mg,
Eu(fod)₃ 10,8mg

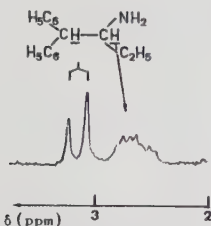


Abb. 10b: $(\pm)$ -**11** 50mg,
Pr(tfc)₃ 10,6mg

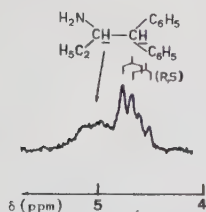


Abb. 10c: $(\pm)$ -**11** 50mg,
Eu(hfbc)₃ 16,8 mg

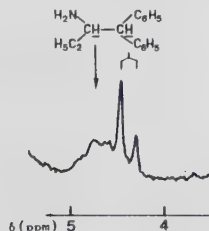


Abb. 10d: $(-)$ -**11** 50mg,
Eu(hfbc)₃ 17,3mg

Mit Eu(fod)₃ und Pr(tfc)₃ lassen sich schon in geringen Konzentrationen ausreichend gute Verschiebungsdifferenzen der beiden benachbarten Methinprotonen $(C_6H_5)_2CH-CH$ erreichen, wobei die Chelatbildung mit dem Praseodym-Komplex erwartungsgemäß eine Verschiebung nach höherem Feld bewirkt. Abb. 10a und Abb. 10b zeigen die entsprechenden Signale, die an der Racemform von **11** aufgenommen wurden.

Eine Enantiomerenverschiebungsdifferenz für das Methinproton am C-1, $(C_6H_5)_2CH-$, das sich zur Untersuchung der Enantiomerenreinheit besonders anbietet, ist unter den genannten Bedingungen allerdings nicht erkennbar. Wird als Lanthanid-Verschiebungsreagens Eu(hfbc)₃ verwendet, verringert sich zwar die Verschiebungsdifferenz der Signale der beiden benachbarten CH-Gruppen gegenüber den bisher verwendeten Reagentien, es zeigt sich jedoch eine deutliche Enantiomerenverschiebungsdifferenz $\Delta\Delta\delta$ für das $(C_6H_5)_2CH-$ -Signal, die zum

Abb. 10a-d: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren von $(\pm)$ -**11** und $(-)$ -**11** mit verschiedenen Lanthanid-Shiftreagentien in CDCl₃; (60 MHz)

Auftreten zweier Dubletts im Spektrum der Racemform führt (Abb. 10c). Im Spektrum des durch Racemattrennung nach Kap. 5.2.4. erhaltenen Amins (-)-11 ist für dieses Signal (Abb. 10d) nur ein Dublett zu erkennen; das Verschwinden des zweiten Dubletts bestätigt die Enantiomerenreinheit von (-)-11

Um die Methode zu überprüfen, wurden nachträglich geringe Anteile der Racemform zur Meßlösung zugesetzt. Es zeigte sich, daß an dem Signal des $(C_6H_5)_2CH$ -Protons eine Verunreinigung mit dem entgegengesetzten Enantiomeren (+)-11 bis zu 5 % noch zu erkennen ist. Dieser Wert ist als Grenze der methodischen Genauigkeit für diese Verbindung anzusehen. Das durch Racemattrennung nach Kap. 5.2.4. isolierte (-)-11 ist demnach zu > 95 % enantiomerenrein. Dieses Ergebnis wird unabhängig von dieser Methode gesichert durch das 1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts des R-(+)-MTPA-Amids von (-)-11 (Kap. 2.5.6.).

5.2.6. Zur absoluten Konfiguration von (-)-11

Die absolute Konfiguration der Enantiomeren des 1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) ist bisher nicht in der Literatur beschrieben. Zur Konfigurationsaufklärung der Verbindung erschien eine von DALE und MOSHER^{193a-c)} entwickelte 1H -kernresonanzspektroskopische Methode zur Konfigurationszuordnung chiraler sekundärer Alkohole und chiraler primärer Amine geeignet. Vorausgegangen waren diesen Untersuchungen die Arbeiten von HELMCHEN und Mitarb.^{194a,b)} sowie von RABAN und MISLOW¹⁹⁵⁾. Die im 1H -NMR-Spektrum beobachteten Unterschiede in der chemischen Verschiebung diastereotoper Protonen von Estern chiraler sekundärer Alkohole und von Amiden chiraler primärer Amine mit optisch reiner O-Methylmandelsäure^{193a,195)} bzw. von Estern oder Amiden mit optisch reiner R-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-

phenylelessigsäure (MTPA)^{193b,c)} konnten von den Autoren in Korrelation gebracht werden mit der absoluten Konfiguration des Alkohol- bzw. Aminteils dieser diastereomeren Verbindungen.

Ausgangspunkt der Überlegungen war eine Konformationsanalyse der entsprechenden Ester bzw. Amide aufgrund ¹H- und ¹⁹F-kernresonanzspektroskopischer, IR-spektroskopischer und röntgenstrukturanalytischer Daten. Hierbei ergab sich im Acylteil der Verbindungen ein wesentlicher Unterschied zwischen den energetisch begünstigten Partialkonformationen der von HELMCHEN¹⁹⁶⁾ verwendeten O-Methylmandelsäureester bzw. -amide und der von DALE und MOSHER^{193c)} untersuchten R-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylelessigsäureester bzw. -amide. In den Amiden der O-Methylmandelsäure wird die

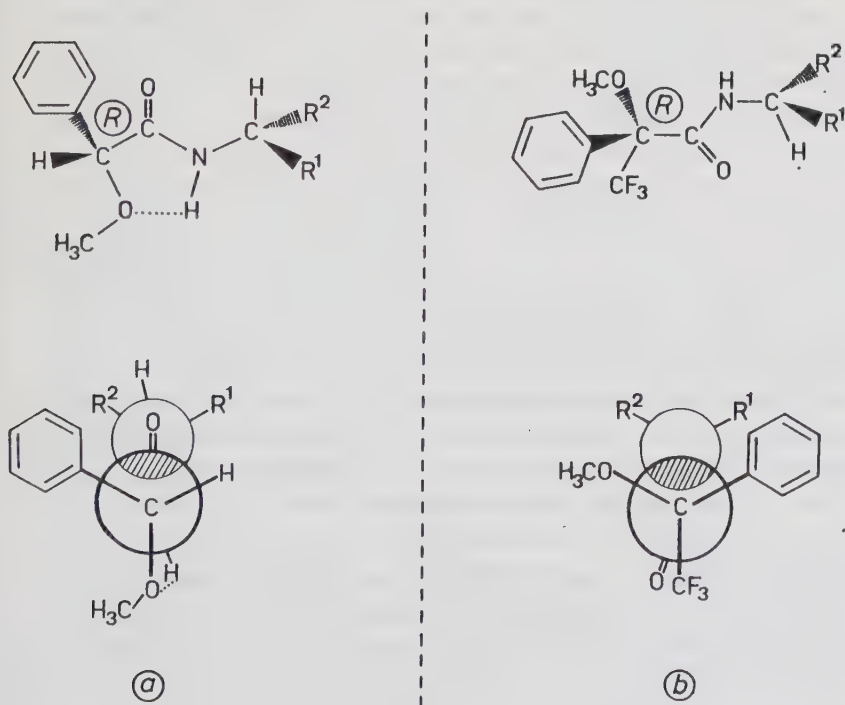


Fig. 5-6

stabilste Partialkonformation dadurch bestimmt, daß die durch die Amidmesomerie bedingte ebene Anordnung des Acylteils erweitert wird durch die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken (Fig.5-6,a). Dadurch ist in dieser Konformation der gesamte Molekülteil $\text{CH}_3\text{O}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}$ in einer Ebene fixiert und die Lage der Substituenten im Acylteil somit festgelegt, wodurch die Substituenten R^1 und R^2 des Aminteils in eine bestimmte Position hierzu gebracht werden.

In den Amidinen der MTPA dagegen ist der polare Charakter der Trifluormethylgruppe für die stabilste Partialkonformation von ausschlaggebender Bedeutung.

Im MTPA-Rest stehen die Trifluormethylgruppe und die Carboxylgruppe annähernd ekliptisch (Fig.5-6,b). Der Anisotropieeffekt der Phenylgruppe im Säureteil bedingt in dieser Konformation im ^1H -NMR-Spektrum eine diamagnetische Verschiebung der Protonensignale desjenigen Substituenten (in Fig. 5-6,b als R^1 bezeichnet) im Aminteil des Amids, der über der Ebene der Phenylgruppe angeordnet ist. Gleichzeitig kommt die O-Methylgruppe des Acylteils der MTPA-Amide ihrerseits in den Anisotropiebereich eines Substituenten im Aminrest, so daß auch aus ihrer chemischen Verschiebung in Übereinstimmung mit den von DALE und MOSHER¹⁹³⁾ gemachten Beobachtungen Rückschlüsse auf die Absolutkonfiguration des Aminteils gestattet sein sollten.

Zur Konfigurationsaufklärung von $(-)-\underline{11}$ wurde $\text{R}(+)-\text{MTPA}$ eingesetzt. Fig.5-7 zeigt die beiden von $\text{R}(+)-\text{MTPA}$ abgeleiteten diastereomeren Amide des 1,1-Diphenyl-2-aminobutan (11) in der Partialkonformation, wie sie für MTPA-Amide von MOSHER vorgeschlagen wird.

Hergestellt wurden das $\text{R}(+)-\text{MTPA}$ -Amid 11d-A/B aus racemischem $(\pm)-\underline{11}$, sowie das vom enantiomerenreinen $(-)-\underline{11}$ (Kap.5.2.5.) und $\text{R}(+)-\text{MTPA}$ abgeleitete einheitliche Diastereomere 11d-A.

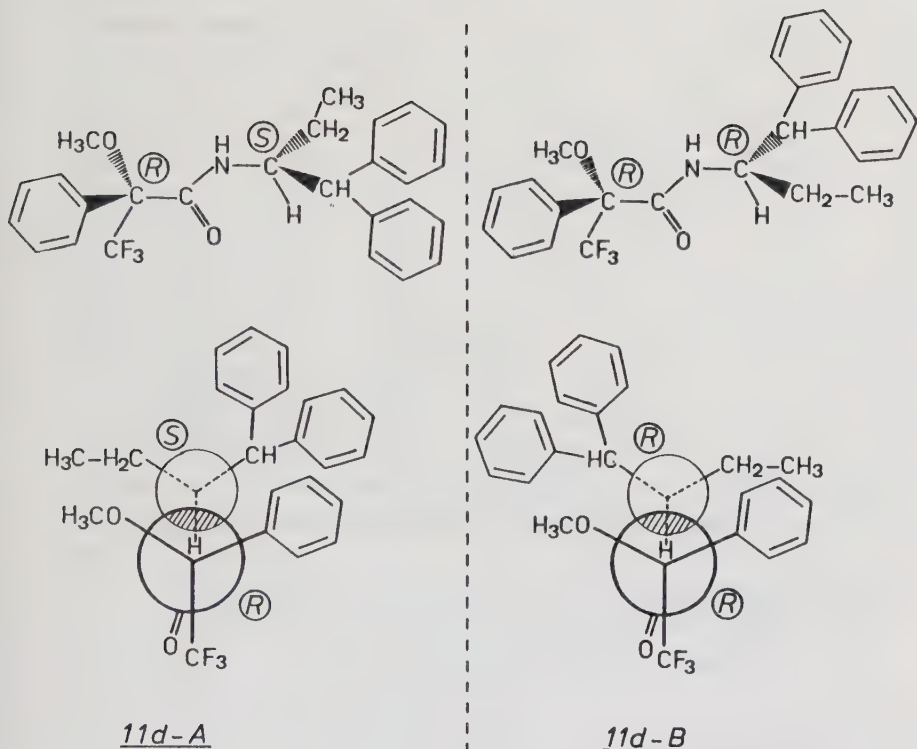


Fig.5-7

Zur Darstellung dieser Amide wurde das aus R-(+)-MTPA und Thionylchlorid frisch bereitete Säurechlorid in etherischer Lösung mit dem entsprechenden Amin unter Zusatz eines 5-molaren Überschusses an 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (im Exp. Teil als DABCO bezeichnet) umgesetzt. Das vom rechtsdrehenden Amin (+)-11 abgeleitete Säureamid 11d-B konnte in reiner Form nicht isoliert werden. Das vom linksdrehenden Amin (-)-11 abgeleitete Säureamid 11d-A konnte aus Diethylether in reiner Form zur Kristallisation gebracht werden (s. Exp. Teil, Ziff. 17). Abb. 11 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des Diastereomerengemisches 11d-A/B; Abb. 12 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des einheitlichen Diastereomeren 11d-A, abgeleitet aus (-)-11.

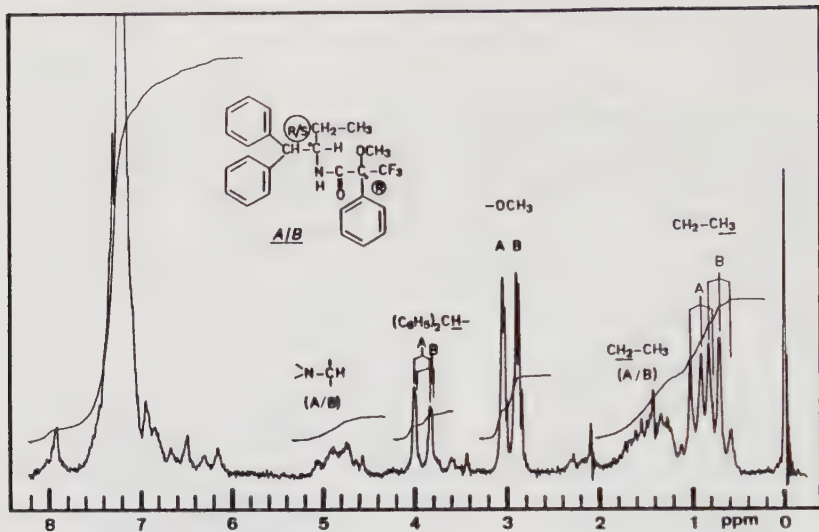


Abb. 11: 1H -NMR-Spektrum des Gemisches aus (-)-11-(+)-MTPA-Amid (11d-A) und (+)-11-(+)-MTPA-Amid (11d-B) in $CDCl_3$; (60 MHz)

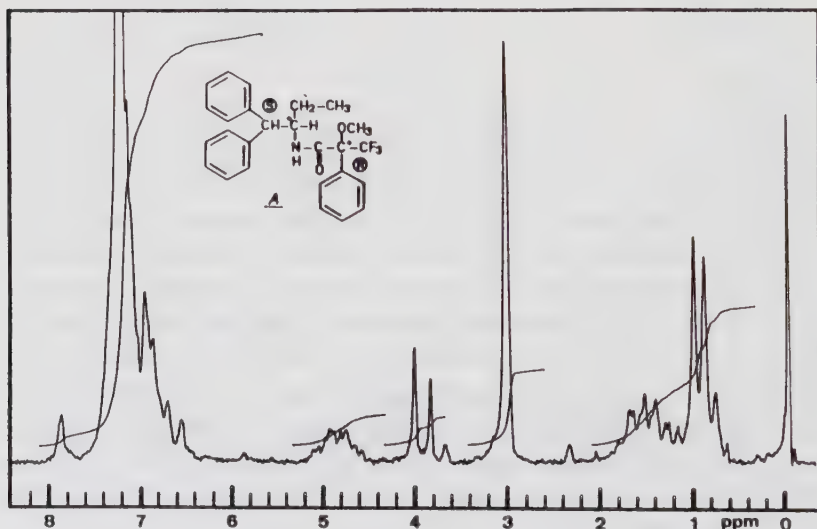


Abb. 12: 1H -NMR-Spektrum des (-)-11-(+)-MTPA-Amids (11d-A) in $CDCl_3$; (60 MHz)

Aus dem Vergleich der beiden Spektren der Rohprodukte geht hervor, daß das Amin $(-)-\underline{11}$ in enantiomerenreiner Form vorgelegen hat. Dieses Ergebnis ist somit eine unabhängige Bestätigung des Ergebnisses der in Kap.5.2.5. beschriebenen Enantiomerenreinheitsbestimmung mit Hilfe von chiralen Lanthanid-Shiftreagentien.

Signifikante diamagnetische Verschiebungen für das diastereomere Säureamid 11d-B zeigen im Vergleich der beiden Spektren das Signal der OCH_3 -Gruppe ($\Delta\delta = 10,2$ Hz) und das Signal der $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ -Gruppe ($\Delta\delta = 14,4$ Hz), wobei das Signal der OCH_3 -Gruppe durch long-range-Kopplung mit den Fluor-Atomen der CF_3 -Gruppe weiter aufgespalten wird.

Eine diamagnetische Verschiebung dieser Signale läßt sich unter Anwendung der MOSHER'schen Korrelation mit einer R-Konfiguration von $(+)-\underline{11}$ vereinbaren, da hierbei beide genannten Gruppen jeweils über der Ebene eines Arylrestes angeordnet sind (Fig.5-7,B). Daraus folgt - unter dem für diese Methode notwendigen Vorbehalt - eine S-Konfiguration für das enantiomerenrein isolierte $(-)-\underline{11}$.

Nicht nur dieses Resultat, sondern auch der Verlauf der asymmetrischen Reduktion der Grignardreagens-Nitril-Addukte (Kap.5.3.1. und Kap.5.3.2.), welcher seinerseits ebenfalls Aussagen über Absolutkonfigurationen erlaubt, weist auf eine S-Konfiguration von $(-)-\underline{11}$ hin. Allerdings gibt COLLINS¹⁷⁹⁾ für das linksdrehende 1,1-Diphenyl-2-amino-propanhydrochlorid (10a), das in vorliegender Untersuchungsreihe ebenfalls durch Reduktion des entsprechenden Grignardreagens-Nitril-Adduktes dargestellt wurde, eine D-Konfiguration an, aus welcher auf eine R-Form geschlossen werden muß. Es ist aber unwahrscheinlich, daß Verbindungen, die sich wie 10 und 11 nur durch Methyl- bzw. Ethylgruppen unterscheiden, bei gleicher Konfiguration unterschiedlichen Drehsinn zeigen. Auch läßt sich der Verlauf der asymmetrischen Reduktion (Kap.5.3.1. und Kap.5.3.2.) mit einer R-Konfiguration von $(-)-\underline{10a}$ nicht in Einklang bringen. Es erscheint daher sinnvoll, diese Literaturangabe über die Konfiguration von 10a zu überprüfen.

5.3. Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten mit dem chiralen Reduktionsmittel S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1)

5.3.1. Ausführungsform der asymmetrischen Reduktion nach der "direkten" Methode

Die in Kap.5.1., S.72ff. beschriebenen Grignardreagens-Nitril-Addukte wurden der asymmetrischen Reduktion mit dem chiralen S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) unterworfen. Dabei ergab sich, daß diese Addukte grundsätzlich mit Amin-Boranen aus α -Aminosäureestern zum primären Amin reduzierbar sind; ebenso war eine optische Induktion festzustellen. Doch waren sowohl die chemischen als auch die optischen Ausbeuten unbefriedigend niedrig.

Die Ausführung der asymmetrischen Reduktion der Grignardreagens-Nitril-Addukte mit dem chiralen S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran wurde zunächst in der gleichen Weise durchgeführt, wie sie für die entsprechende Reduktion von Ketonen (Kap.4.3.) oder für die Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten mit Lithiumalanat unter achiralen Bedingungen (Kap.5.1.) beschrieben ist (s.Exp.Teil, Ziff.4 u.8). Hierzu wurde zuerst Diphenylacetnitril in Diethylether mit Methylmagnesiumiodid, Ethylmagnesiumbromid oder Phenylmagnesiumbromid umgesetzt (vgl.Kap.5.1.) und diesem Reaktionsgemisch die Suspension von 1 in Diethylether bei 0°C langsam zugetropft (Fig.5-8). Mit dieser Ausführungsform der chiralen Reduktion ließen sich nur niedrige chemische sowie optische Ausbeuten erzielen (Tab.5-3). In Einzelfällen gingen beide Werte gegen Null. Die optischen Ausbeuten waren zudem schlecht reproduzierbar. Die Gründe für diese Ergebnisse sind in Kap.5.1. erläutert.

Das bei der Reduktion mit Lithiumalanat entstehende Nebenprodukt 1,1-Diphenyl-2-amino-ethan (13) (Kap.5.1.) wurde hier nicht gebildet, da Nitrile unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zum Amin reduziert werden.

Tabelle 5-3: Reduktionsergebnisse der Reduktion der Grignardreagens-Nitril-Addukte mit 1 ("direkte" Methode)

Amin -HCl	R (s.Fig. 5-8)	Summenformel Mol.-Masse (Hydrochl.)	Chem. ^{a)} Ausb. (%d.Th.)	Opt. ^{a)} Ausb. P(%)	Konfig.d. überwieg. Enantiomeren
<u>10a</u>	CH ₃	[C ₁₅ H ₁₈ N]Cl 247,8	≈ 10	2,6	R ^{d)}
<u>11a</u>	C ₂ H ₅	[C ₁₆ H ₂₀ N]Cl 261,8	≈ 10	<1 ^{b)}	S
<u>12a</u>	C ₆ H ₅	[C ₂₀ H ₂₀ N]Cl 309,9	≈ 25	2,5 ^{c)}	R

- a) Die chemischen sowie die optischen Ausbeuten stellen Mittelwerte aus jeweils mehreren Versuchen dar, da die Einzelwerte aus den im Text erläuterten Gründen schwanken.
- b) Die Meßwerte lagen unter der Gerätegenauigkeit des verwendeten Polarimeters (s.Exp.Teil, Allg.Hinweise); es konnte lediglich der Drehsinn festgestellt werden.
- c) Die optische Ausbeute von 12 wurde anhand des Drehwertes des N-Salicylidenderivats 12b ermittelt; Lit. 180)
- d) Absolutkonfiguration in der von COLLINS¹⁷⁹⁾ angegebenen Form; vgl.Text S.91

Der Einsatz von α -Aminosäureester-Boranen zur asymmetrischen Reduktion solcher Verbindungen, die zu primären Aminen führen sollen, brachte gegenüber anderen chiralen Amin-Boranen einen wesentlichen Vorteil bei der Auftrennung von gebildetem chiralem Amin und chiralem Reagens nach der Reduktion. Das chirale Reagens ließ sich nach seiner Verseifung zur freien Aminosäure durch Säure/Base-Trennung quantitativ entfernen (Fig.5-8).

Bei der Verwendung von α -Aminosäureester-Boran 1 entstand auch bei dieser Reaktion wie bei der Reduktion der Ketone mit denselben Reduktionsmitteln als Nebenprodukt der optisch aktive Aminoalkohol S-(-)-8, der hohe optische Ausbeuten bei den untersuchten Aminen vortäuschen kann (s.auch Kap.4.3.2.). Die Abtrennung des Aminoalkohols ist in Kap. 5.3.3.4. beschrieben.

5.3.2. Ausführungsform der asymmetrischen Reduktion nach der "inversen" Methode

Bei verschiedenen enantioselektiven Reduktionsverfahren war beobachtet worden, daß die optischen Ausbeuten beträchtlich zu steigern sind, wenn während der gesamten Umsetzung ein möglichst hoher Überschuß an chiralem Reagens dem Substrat gegenübersteht^{78,79}). Es wurde daher versucht, die chemischen und die optischen Ausbeuten der beschriebenen Reaktion durch ein günstigeres Verhältnis zwischen chiralem Reduktionsmittel und Substrat zu verbessern. Um bereits während des Zutropfens solche Bedingungen zu gewährleisten, wurde die Reduktion "invers" durchgeführt, d.h. das Grignardreagens-Nitril-Addukt wurde dem vorgelegten Reduktionsmittel zugetropft. Dadurch war zu jedem Moment der Umsetzung ein vielfacher Überschuß an chiralem Reagens gesichert.

Bei dieser Verfahrensweise ergab sich die Komplikation, daß das in situ gewonnene Grignardreagens-Nitril-Addukt nicht isolierbar ist und der Luftfeuchtigkeit zu keiner Zeit ausgesetzt werden darf. Zur Umgehung solcher Schwierigkeiten wurde daraufhin speziell für Umsetzungen dieser Art die in Abb.13 wiedergegebene Apparatur entwickelt, die eine unterbrechungslose, schonende Weiterverarbeitung des Grignardreagens-Nitril-Adduktes gestattet.

Die Umsetzung des Diphenylacetonitrils mit Grignardreagen-
tien wird in Gefäß A ausgeführt, die erhaltene etherische
Lösung anschließend über eine mit Kugelschliff versehene,
ununterbrochene Glasverbindung V zu dem in Gefäß B vorge-
legten chiralen Reduktionsmittel zugetropft.

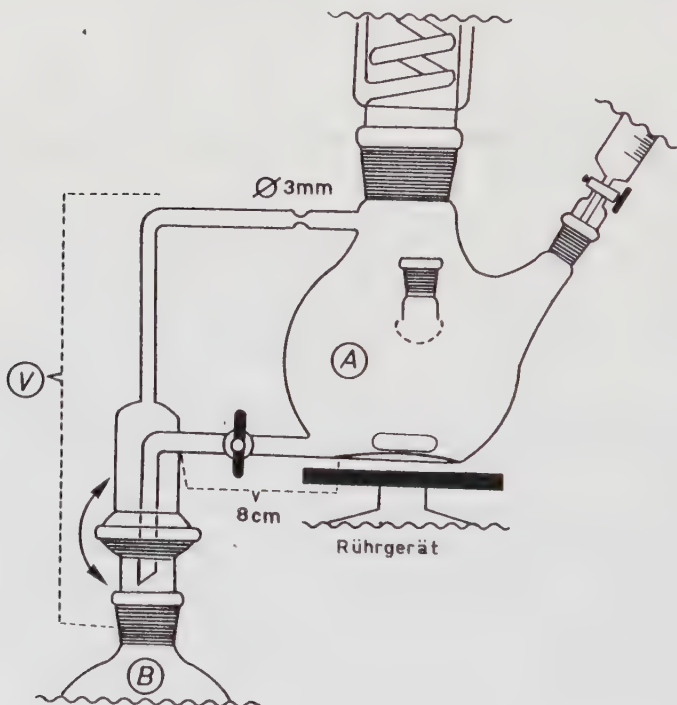


Abb. 13

Die mit diesem Verfahren erzielten Ergebnisse sind in
Tab. 5-4 zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß die chemi-
schen und die optischen Ausbeuten sich mit der "inversen"
Methode verbessern lassen.

Trotz dieser Möglichkeit zur Verbesserung der Ausbeuten
bleiben weitere prinzipielle Nachteile der asymmetrischen

Tabelle 5-4: Ergebnisse der Reduktion der Grignardreagens-Nitril-Addukte mit 1;
(„inverse“ Methode)

Amin	R	Chem. Ausbeute (% d.Theorie)	$[\alpha]_D^{(o) a)}$ t (°C)	c (g/100ml) (Lsm.)	$[\alpha]_D^{(o) a)}$ Max	Opt. Ausbeute p (%)	Konfig.d. überwieg. Enantio- meren	Lit.zur Konfigu- ration
<u>10</u>	CH ₃	33	- 1,36	1,25 (C ₂ H ₅ OH)	- 24,6	5,5	R ^{c)}	179)
<u>11</u>	C ₂ H ₅	34	- 0,2	1,52 (C ₂ H ₅ OH)	- 1,2	16,6	S	Kap. 5.2.6
<u>12</u>	C ₆ H ₅	30	- 1,48	1,42 (C ₂ H ₅ OH)	- 7,9 ^{b)}	16,8	R	183)

- a) Die angegebenen Drehwerte, nach welchen auch die optischen Ausbeuten berechnet wurden, beziehen sich auf die Hydrochloride 10a-12a
- b) 90 % Enantiomerenreinheit nach ¹⁸³⁾;
entsprechender theoretischer Maximaldrehwert $[\alpha]_D^{25} = - 8,2^{\circ}$
- c) Absolutkonfiguration in der von COLLINS¹⁷⁹⁾ angegebenen Form; s.Text, S.91

Aminsynthese auf diesem Weg bestehen. Reaktionsverlauf und Aufarbeitung werden durch eine Vielzahl von Nebenreaktionen (Kap.5.3.3.) kompliziert, die die chemischen und optischen Ausbeuten negativ beeinflussen.

5.3.3. Nebenreaktionen bei der Umsetzung von Diphenylacetonitril mit Grignardreagentien sowie bei der anschließenden Reduktion der entsprechenden Addukte mit α -Aminosäureester-Boranen

5.3.3.1. Nebenreaktionen durch α -Metallierung von Diphenylacetonitril und "Umnitrilierung"

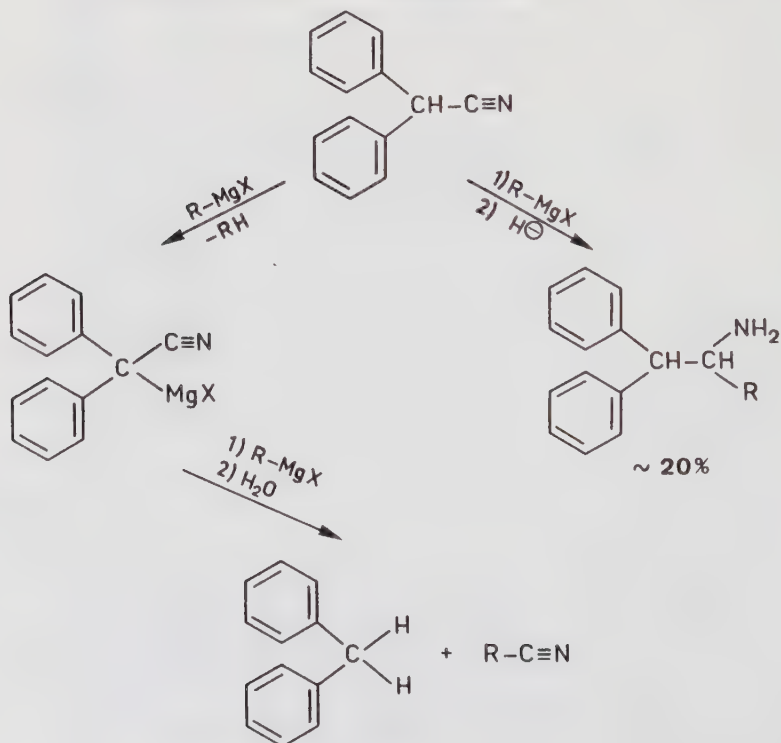


Fig.5-9

Wird Diphenylacetonitril zur Synthese von Ketiminen oder Ketonen mit Grignardreagentien umgesetzt, so werden durchweg nur mäßige chemische Ausbeuten beobachtet. Eine der Hauptursachen hierfür ist die CH-Acidität des α -ständigen Wasserstoffatoms. Die an diesem C-Atom stattfindende Metallierung verursacht Nebenreaktionen, wie sie von BLICKE und EU PHANG TSAO¹⁷⁸⁾ sowie von BLAGOEV¹⁹⁶⁾ untersucht wurden. Hierbei kommt es zur Bildung von Diphenylmethan und dem vom verwendeten Grignardreagens abgeleiteten Nitril ("Ummintrilierung") (Fig.5-9).

α -Metallierte Nitrile können aber auch zu Dimeren weiterreagieren^{197,198)}. Bei der Umsetzung von Diphenylacetonitril mit Methylmagnesiumiodid, Ethylmagnesiumbromid und Phenylmagnesiumbromid wurde im Rahmen der Aufarbeitung bei beiden Ausführungsformen ("direkte" Methode, "inverse" Methode) eine sowohl in wäßriger als auch etherischer Phase unlösliche Substanz als Nebenprodukt isoliert (s.Exp.Teil, Ziff.20), die als 1,2-Dicyano-1,1,2,2-tetraphenylethan (16), auch als Tetraphenylbernsteinsäuredinitril (16) bezeichnet¹⁹⁹⁾, identifiziert wurde (Fig.5-10). Ähnliche Beobachtungen wurden von SCHWENG und ZBIRAL²⁰⁰⁾ gemacht, die der Entstehung von 16 radikalische Mechanismen zugrunde legen.

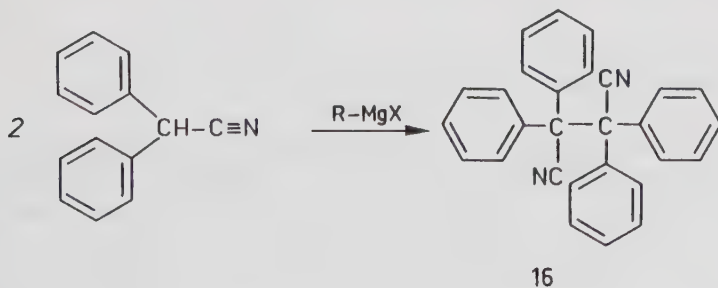


Fig.5-10

Die Struktur von 16 wurde durch das IR-Spektrum, das ¹H-NMR-Spektrum, in welchem ausschließlich die Signale der aromatischen Protonen auftreten, die Elementaranalyse und die

dampfdruckosmometrische Bestimmung der Mol.-Masse gesichert. Die Abtrennung der Substanz 16 vom Amin bereitete durch die unterschiedliche Löslichkeit von 16 und 10-12 in den verwendeten Lösungsmitteln keine Schwierigkeiten.

5.3.3.2. Reduktion des Adduktes aus Methylmagnesiumiodid und Benzonitril mit 1

Zur Klärung der Frage, ob eine Verbesserung des Reaktionsverlaufs dann möglich ist, wenn auf Nitrilstrukturen mit acidem, α -ständigem Wasserstoffatom verzichtet wird, wurde als Nitril-Komponente Benzonitril eingesetzt. Die Umsetzung wird in Fig.5-11 wiedergegeben. Durch Hydrolyse der Iminozwischenstufe zum entsprechenden Keton wurde festgestellt, daß die Grignardierung des Nitrils zu höchstens 50 % erfolgt war. Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß dieser Anteil durch das α -Aminosäureester-Boran wiederum nur zu etwa 20 % reduziert wurde. Die chemische Ausbeute an 1-Phenyl-1-amino-ethan (17) zeigte somit keine Verbesserung gegenüber den Ausbeuten der Amine 10-12; eine optische Induktion war nicht festzustellen.

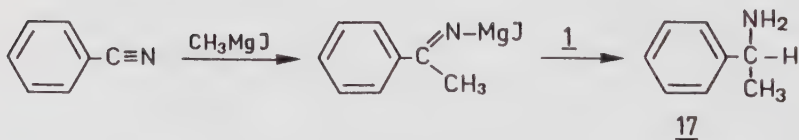


Fig.5-11

5.3.3.3. Tertiäre Alkohole bzw. Enamine als mögliche Nebenprodukte

Die unvollständige Umsetzung des Diphenylacetonitrils mit dem Grignardreagens bedingt das Verbleiben eines unbekannten Anteils an Grignardreagens im Reaktionsgemisch. Bei Gegenwart von Aminosäureester-Borane kann dieser Überschuß mit den Carbonsäureester-Gruppen unter Bildung tertiärer Alkohole reagieren. Derartige Alkohole sind zwar bei den vorliegenden Untersuchungen nicht isoliert worden, doch muß eine solche Nebenreaktion zur Erklärung der mäßigen Ausbeuten in Betracht gezogen werden.

Ebenso ist die Bildung von Enaminen oder Acylaminen denkbar. Magnesiumhalogenid-Derivate des Ketimins sind durch eine Magnesium-Stickstoff-Bindung charakterisiert und damit als Grignard-analoge Verbindungen anzusehen. KAGAN und Mitarb.²⁰¹⁾ haben gezeigt, daß solche Magnesiumhalogenid-Derivate mit Carbonsäureestern zu Enaminen oder Acylaminen reagieren können. Auch diese Verbindungen wurden nicht isoliert, jedoch muß ihre Bildung ebenfalls in Betracht gezogen werden.

5.3.3.4. Entstehung des optisch aktiven Aminoalkohols S-(-)-8 als Nebenprodukt und dessen Abtrennung

Die Verwendung von α -Aminosäureestern als Amin-Komponente des chiralen Amin-Borans hat sich für die in Kap.5.3.1. und Kap.5.3.2. beschriebenen Aminsynthesen insoweit bewährt und die in Kap.5.3.1. getroffenen Annahmen bestätigt, daß nach der Verseifung des Esters zur freien Aminosäure diese problemlos durch Säure/Base-Trennung aus dem Produktgemisch zu entfernen ist.

Allerdings tritt bei der Verwendung der α -Aminosäureester-Borane eine Komplikation auf, die durch die Aminosäureester-

Struktur selbst bedingt ist. Zu einem geringen Anteil wird die Carbonsäureester-Gruppe des Aminosäureesters zu einer primären alkoholischen Gruppe reduziert. Bei Einsatz der Aminosäureester-Borane 1 und 2 entstehen so die optisch aktiven Aminoalkohole S-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (S-(-)-8) bzw. das entgegengesetzte Enantiomere R-(+)-8 (Fig.5-12); Aminosäureester-Boran 3 wird zu dem optisch inaktiven Aminoalkohol 2 reduziert (Fig.4-4).

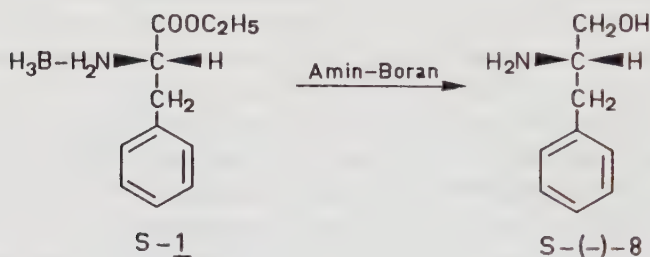


Fig.5-12

Am Beispiel von S-(-)-8 wurde nachgewiesen, daß der Aminoalkohol nicht während der Herstellung oder Aufbewahrung von 1 entsteht, sondern erst bei der Umsetzung von 1 mit den Grignardreagens-Nitril-Addukten oder den Ketonen auftritt. Hierzu wurden Proben von 1 während der Darstellung sowie von 24 h gelagertem Material entnommen und mit verdünnter Schwefelsäure hydrolysiert. Die Abwesenheit von S-(-)-8 konnte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Als Vergleichssubstanz wurde authentisches S-(-)-8²⁰⁾ aus dem entsprechenden Aminosäureester durch Reduktion mit Lithiumalanat synthetisiert.

Die chemischen Ausbeuten der Amine 10-12 werden durch diese Nebenreaktion des Reduktionsmittels nur wenig beeinflusst. Die optischen Ausbeuten der Amine 10-12 sind jedoch bei einer vorliegenden Verunreinigung mit dem entstandenen S-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (S-(-)-8) nicht mehr zu beurteilen, besonders da die optische Aktivität von S-(-)-8 hoch ist ($[\alpha]_D^{20} = -23,9^\circ$; $c = 2,2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), so daß bereits

Spuren des Aminoalkohols eine deutliche Beeinflussung der gemessenen Drehwerte der Amine 10-12 bewirken.

Da eine Säure/Base-Trennung zwischen dem Aminoalkohol S-(-)-8 und den primären Aminen nicht möglich ist, und präparativ schichtchromatographische Trennversuche an zu nahe beieinanderliegenden Rf-Werten der zu isolierenden Verbindungen scheiterten, wurde ein spezielles Verfahren für eine solche Trennung von Aminoalkohol und primärem Amin notwendig.

Zur Entwicklung einer geeigneten Trennmethode dieser Verbindungen konnte die Fähigkeit von β -Aminoalkoholen, ebenso wie Aminosäuren in ammoniakalischem Milieu mit Kupfer(II)-Ionen wasserlösliche, stabile Chelate zu bilden²⁰³⁻²⁰⁵), herangezogen werden. Die β -Aminoalkohole treten dabei als die innerkomplex gebundenen Liganden des Zentralatoms Kupfer auf. Die strukturbedingte Möglichkeit der β -Aminoalkohole - im vorliegenden Fall des S-(-)-8 - energetisch günstige, fünfgliedrige Chelatringe auszubilden, erhöht die Stabilität solcher Komplexe²⁰⁶). Im allgemeinen bevorzugt in derartigen Verbindungen das Zentralatom Kupfer eine quadratisch planare Anordnung seiner Liganden, die unter axialer Anlagerung zweier weiterer Wasser- oder Ammoniakmoleküle in einen tetragonal verzerrten Oktaeder übergehen kann²⁰⁵), so daß für Chelatkomplexe dieser Art die in Fig.5-13 dargestellte allgemeine Struktur angegeben wird.

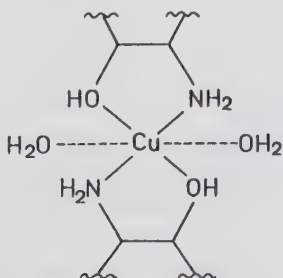


Fig.5-13

Ein weiterer Parameter, der die relative Stabilität derartiger Innerkomplexsalze günstig beeinflusst, ist der sog. Chelateffekt^{206,207}), ein Entropieeffekt, der ein Maß für die höhere Stabilität eines Metallchelates im Vergleich zu seinem analogen Metallkomplex mit einzähnigen Liganden darstellt.

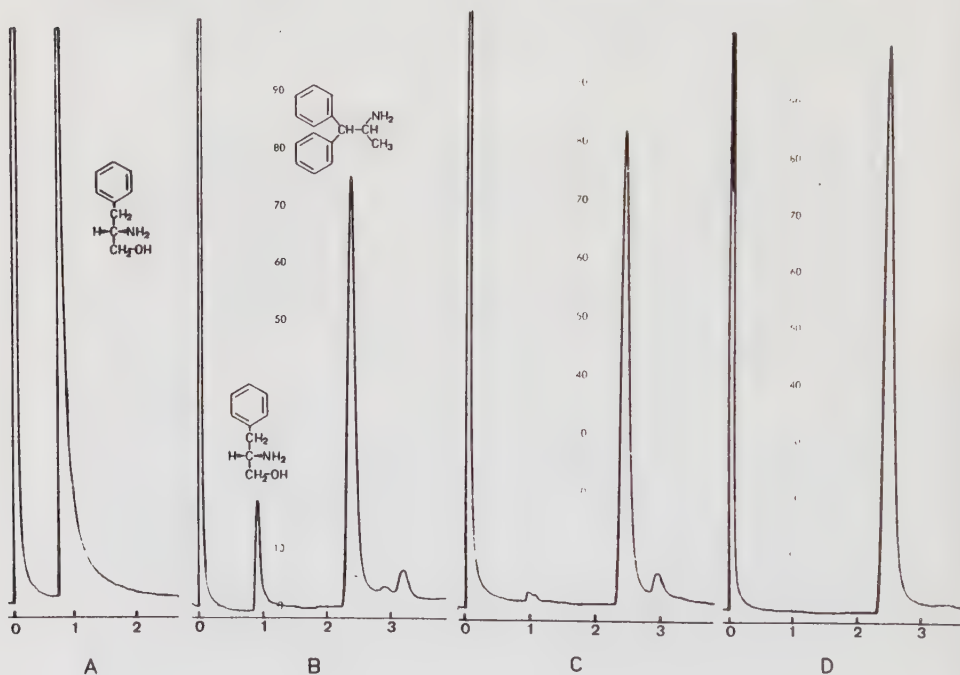


Abb. 14: Gaschromatogramme von

- A) reinem S-(-)-8
- B) Amin 10 und S-(-)-8 vor der Reinigung mit Kupfer(II)-Ionen
- C) 10 nach einmaliger Reinigung mit Kupfer(II)-Ionen
- D) 10 nach zweimaliger Reinigung mit Kupfer(II)-Ionen; S-(-)-8 ist vollständig entfernt.

Die genannten Stabilisierungseffekte waren bei der Bildung eines Kupfer(II)-Chelates mit dem vorliegenden Aminoalkohol S-(-)-8 ausreichend, um diese Komplexbildung für eine voll-

ständige Trennung von S-(-)-8 und den Aminen 10-12 erfolgreich zu nutzen.

Zunächst wurde auf übliche Weise der Aminosäureester hydrolysiert und die wäßrige Phase mit dem Natrium-Salz der freien Aminosäure von der etherischen Phase abgetrennt, in welcher die Amine 10-12 sowie der Aminoalkohol S-(-)-8 gelöst waren. Diese etherische Lösung wurde mehrere Male mit wäßriger, ammoniakalischer Kupfer(II)-sulfatlösung (s.Exp.Teil, Ziff.18) geschüttelt, wobei der Aminoalkohol vollständig in die wäßrige Phase überführt und abgetrennt werden konnte. Abb.14 demonstriert am Beispiel von Amin 10 anhand entsprechender Gaschromatogramme die Wirksamkeit der Methode und zugleich die Reinheit des auf diese Weise gewonnenen Amins 10. Zusätzlich wurde die Reinheit der Substanz durch das ¹H-NMR-Spektrum, elementaranalytisch und dünnschichtchromatographisch gesichert.

5.4. Diskussion der Versuchsergebnisse asymmetrischer Reduktionen der C=N-Gruppe in Grignardreagens-Nitril-Addukten

Durch asymmetrische Reduktion der metallierten Imino-Zwischenstufe von Grignardreagens-Nitril-Addukten mit dem chiralen Amin-Boran S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) lassen sich grundsätzlich optisch aktive, primäre Amine vom Typ der Verbindungen 10 bzw. 10a bis 12 bzw. 12a darstellen. Wie aus den Angaben in den Tabellen 5-3 und 5-4 ersichtlich ist, induziert das eingesetzte chirale Amin-Boran bereits während der Umsetzung nach der "direkten" Methode (Kap.5.3.1.) einen asymmetrischen Reaktionsverlauf (vgl.Tab.5-3). Diese asymmetrische Induktion kann durch Anwendung der "inversen" Umsetzungsmethode (Kap.5.3.2.) merklich gesteigert werden (vgl.Tab.5-4). Allerdings muß bei der Beurteilung der auf diesem Weg erreichbaren Enantiomerenüberschüsse auf Mittelwerte aus jeweils mehreren glei-

chen Versuchen zurückgegriffen werden, da sich gezeigt hat, daß die bereits ausführlich besprochenen Komplikationen dieses Reaktionstypus (Kap.5.3.3.1. bis Kap.5.3.3.4.) für eine schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verantwortlich sind. Die angegebenen Werte sind daher nur als Richtwerte für das Ausmaß der asymmetrischen Induktion zu verstehen.

Aus ähnlichen Gründen (Kap.5.3.3.1. bis Kap.5.3.3.4.) sind auch - wie den beiden Tabellen 5-3 und 5-4 entnehmbar ist - die chemischen Ausbeuten der Umsetzungen nur mäßig.

Eine Erklärung des Reaktionsverlaufs, der auf vereinfachten Modellvorstellungen über mögliche kompetitive Übergangszustände, wie sie bei der asymmetrischen Reduktion von Ketonen (Kap.4.5.2.) herangezogen wurden, basiert, wird bei der Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten erschwert. So ist bei der Umsetzung zwischen Amin-Boran und Grignardreagens-Nitril-Addukt durch die Basizität der beiden in Substrat und Reagens enthaltenen Stickstoffatome ein Ligandenaustausch der BH_3 -Gruppe denkbar. Ein eindeutiger Verlauf der asymmetrischen Induktion ist dann nicht mehr gewährleistet.

Die beobachtete sterische Lenkung der Reaktionen führt im Fall der Amine 11 bzw. 11a und 12 bzw. 12a zu einem Überschuß des S-(-)-Enantiomeren von 11a sowie zu einem Überschuß des R-(-)-Enantiomeren von 12a (Fig.5-14). Gegenüber den übrigen in dieser Reihe untersuchten Verbindungen tritt beim 1,1,2-Triphenyl-2-amino-ethan (12) eine Sequenzänderung der Substituenten R^1 und R^2 nach der Cahn-Ingold-Prelog-Regel ein, woraus bei gleicher Anlagerungsrichtung des chiralen Reagens an das entsprechende Grignardreagens-Nitril-Addukt eine den übrigen betrachteten Verbindungen entgegengesetzte Konfiguration resultiert. Ausgehend von den Reduktionsergebnissen kann demzufolge bei Einsatz des S-konfigurierten Amin-Borans einheitlich ein bevorzugter Angriff auf einer bestimmten Seite des Addukts angenommen werden, der aus formalen Gründen bei der Darstellung von

11 (wahrscheinlich auch 10) als re-Angriff, bei 12 als si-Angriff zu bezeichnen ist.

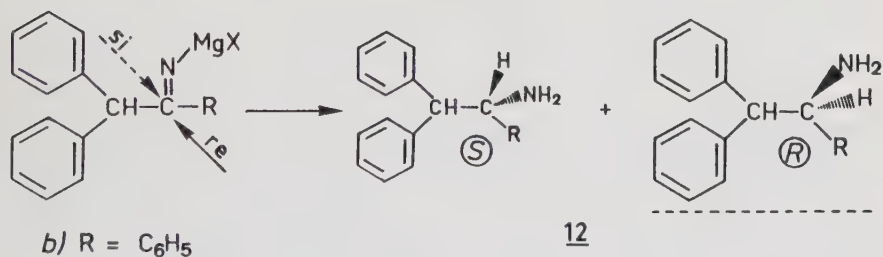
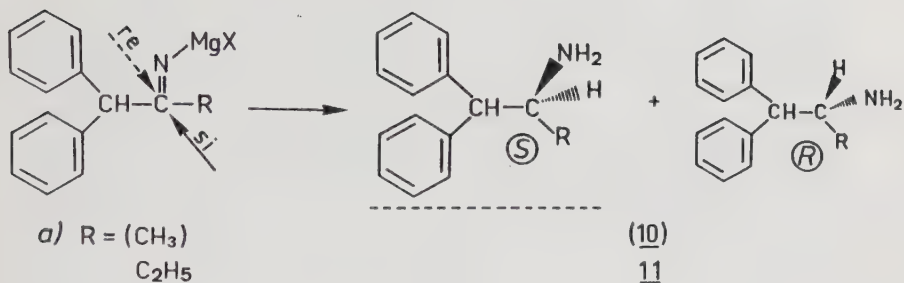


Fig. 5-14

Somit tritt hier eine Analogie zu dem bei den Ketonen beobachteten Reduktionsverlauf auf (Kap. 4.5.2.). Ebenso wie bei den Ketonen sind auch bei den Aminen die Reduktionsergebnisse bezüglich ihres sterischen Verlaufs gut vereinbar mit den in Kap. 4.5.2. diskutierten sterischen und Aryl-Aryl-Wechselwirkungen.

Ein Widerspruch zu diesem Modell ergibt sich offenbar aus dem Ergebnis der Reduktion des entsprechenden Zwischenprodukts zu Amin 10 bzw. 10a, doch sollte aus den Gründen, die in Kap. 5.2.6. im Rahmen der Konfigurationsaufklärung von 11 erläutert wurden, die in der Literatur¹⁷⁹⁾ angege-

bene absolute Konfiguration von 10 überprüft werden.

Als weiterer Faktor, der die Lenkung der Angriffsrichtung des chiralen Reagens an das Grignardreagens-Nitril-Addukt beeinflussen kann, muß auch in Betracht gezogen werden, daß eine E/Z-Isomerie der C=N-Mg-Gruppe einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf die Stereoselektivität des Reduktionsverlaufs ausübt. Da aber Untersuchungen und Daten über ein derartiges Isomerenverhältnis bei solchen Verbindungen ausstehen, muß auf eine Einbeziehung dieses Faktors bei der Diskussion des Reduktionsverlaufs vorläufig verzichtet werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Untersuchungen enantioselektiver Reduktionen und der Entwicklung chiraler Reduktionsmittel wurden α -Aminosäureester-Borane bezüglich ihrer Eignung als chirale Reduktionsmittel untersucht.

Die Reduktionsversuche wurden zunächst an einer "sterischen" Reihe von prochiralen Ketonen durchgeführt. Als Reduktionsmittel kamen die von S-(-)- bzw. R-(+)-Phenylalaninethylester und von S-(-)-Serinmethylester abgeleiteten Amin-Borane (1,2,3) zur Anwendung. Die optischen Ausbeuten der entsprechenden chiralen sekundären Alkohole (4b-7b) lagen in Bereichen, die mit den Ergebnissen vergleichbar sind, die mit anderen chiralen Reduktionsmitteln erzielt wurden, z.B. den von Phenylethyl- oder Naphthylethylamin abgeleiteten Amin-Boranen oder den für die gleichen Reduktionen eingesetzten Lithiumalkoxyalanaten.

Die Phenylalaninethylester-Amin-Borane (1,2) führten bei der Reduktion arylsubstituierter Ketone (4a,5a) zu optischen Ausbeuten von 22 - 28 %.

Der Einsatz des S-Serinmethylester-Amin-Borans erbrachte geringere optische Ausbeuten (6 - 20 %). Außer rein sterischen Wechselwirkungen muß daher zur Erklärung das Auftreten von Aryl-Aryl-Abstoßungen angenommen werden (Kap.4.5.1.).

Einen Sonderfall stellt die Reduktion des Acetophenons (6a) mit den Aminosäureester-Boranen 1 und 2 dar. Die bevorzugte Angriffsrichtung des Reagens auf die prochirale Gruppe entspricht der Angriffsrichtung der übrigen Reduktionen; die optische Ausbeute ist mit 11 % allerdings wesentlich niedriger als bei der Reduktion anderer arylsubstituierter Verbindungen. Eine Erklärung dafür findet sich in den unterschiedlichen Abständen der Arylgruppen der Reaktionspartner sowie in der koplanaren Anordnung der C=O- und C-Aryl-Gruppierung des Acetophenons (Kap.4.5.2.).

Die Reduktion eines rein aliphatischen Ketons, des Isopropylmethylketons (7a), ergab mit 1 bzw. 2 geringe, mit 3 nicht meßbare optische Ausbeuten (Kap.4.5.1.).

Insgesamt läßt sich für die Reduktionen der genannten Ketone mit α -Aminosäureester-Boranen feststellen, daß die Umsetzungen mit hoher Reproduzierbarkeit in einem von der Konfiguration des Reagens abhängigen Sinne verlaufen. Die beschriebenen Ergebnisse lassen sich auf der Grundlage eines Vier-Zentren-Übergangszustandes und den damit zusammenhängenden stereochemischen Überlegungen für die kompetitiven Übergangszustände der energetisch begünstigten bzw. benachteiligten Reaktionswege interpretieren. Umgekehrt können solche asymmetrischen Reduktionen von Ketonen im Prinzip auch zur Konfigurationsermittlung herangezogen werden (Kap.4.5.2.).

Die Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten (Kap.5.) zu chiralen primären Aminen mit chiralen α -Aminosäureester-Boranen führte ebenfalls zu optisch aktiven Produkten. Komplikationen verursachten aber in diesem Fall vielfältige Nebenreaktionen (Kap.5.3.3.), die sowohl die chemischen Ausbeuten beeinträchtigen, als auch durch Bildung chiraler Aminoalkohole die Feststellung der optischen Ausbeuten erschweren können. Zur Beseitigung dieser Fehlerquelle wurde eine Trennmethode über wasserlösliche Kupfer(II)-Chelate des Aminoalkohols entwickelt (Kap.5.3.3.4.).

Das Ergebnis der asymmetrischen Reduktion von Grignardreagens-Nitril-Addukten zu primären Aminen ist allgemein kritischer zu beurteilen als die entsprechenden Keton-Reduktionen zu chiralen Alkoholen.

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

Tottoli Schmelzpunktsapparatur der Fa.Büchi (Flawil, CH)
(Verbindungen 11a - 11c, 14, 15)

Kofler Heiztischmikroskop der Fa.Reichert (Wien)
(Schmelzpunkte aller anderen Verbindungen)

Alle Werte sind unkorrigiert.

IR-Spektren:

Beckman Spektralphotometer Mod.IR 33

¹H-NMR-Spektren:

Varian Kernresonanzspektrometer EM 360 A (Meßfrequenz 60 MHz)
(Abb.11a - 11d)

Varian Kernresonanzspektrometer T 60 (60 MHz)
(alle übrigen Spektren)

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = 0,0$ (ppm)

Gaschromatogramme:

Präparativer Gaschromatograph: PGC Perkin-Elmer F 21

Analytischer Gaschromatograph: Beckman Gaschromatograph
Mod.GC-M 1240

Perkin-Elmer Gaschromatograph
Mod.F 22

Optische Drehwerte:

Perkin-Elmer Präzisionspolarimeter Mod.PE 141;

1 dm-Quarz-Küvette, 1 ml bzw. 5 ml Inhalt;

1 cm-Quarz-Küvette, 1 ml Inhalt;

Thermostatisierung auf die jeweils angegebene Temperatur;

Meßgenauigkeit: $\pm 0,002^\circ$ bei Winkeln bis 1° und

$\pm 0,2\%$ bei Winkeln $> 1^\circ$.

Es wurden absolute Lösungsmittel verwendet.

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.
Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, 8640 Kronach

Molekulargewichtsbestimmung:

Knauer Dampfdruckosmometer zur Bestimmung von Molekulargewichten bis ca.25.000

Analytische Schichtchromatographie:

DC-Alufolie (Merck), Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0,2 mm.

7.2. Beschreibung der Versuche

1. R-(+)- und S-(-)-Phenylalaninethylester-hydrochlorid

12,5 g (75 mmol) R- bzw. S-Phenylalanin werden in 250 ml absolutem Ethanol gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung wird in diese Lösung trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das zunächst ausfallende Ester-hydrochlorid löst sich bei Erwärmen des Reaktionsansatzes auf Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, das in Nadeln anfallende Aminosäureester-hydrochlorid abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7\text{Hz}$; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.26 (d, $J = 7\text{Hz}$; 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 4.23 (q, $J = 7\text{Hz}$; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.30 (t, $J = 7\text{Hz}$; 1H, CH-), 7.3 (s, breit; 5H, Ar).
Vgl. Abb. 1, S. 47.

Tabelle 7-1: Analytische Daten der Phenylalaninethylester-hydrochloride

Konfig.	Mol.- Masse	Schmp. ($^{\circ}\text{C}$) gef. Lit. ¹⁵⁷⁾	Ausb. (%d.Th.)	C H N Cl	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (H_2O)
R	229,7	152- 153 153	81	Ber.: 57.52 7.02 6.10 15.43 Gef.: 57.33 6.94 6.28 15.47	+7,9 (c=1,92)
S	229,7	153- 155 153- 154	78	Ber.: 57.52 7.02 6.10 15.43 Gef.: 57.50 7.08 6.20 15.27	-7,9 (c=3,3)

2. Peroxidfreier Ethylenglycoldimethylether

Die Entfernung von Peroxiden erfolgte an einer Al_2O_3 -Säule.

Säulenlänge: 400 mm

Säulendurchmesser: 40 mm

Glasfritte: G3

Adsorbens: Aluminiumoxid Woelm basisch,
Aktivitätsstufe I

Verhältnis: 50 g Al_2O_3 für 250 ml Ethylen-
glycoldimethylether

Durchlaufgeschwindigkeit: 1 Tropfen/sec

Die Peroxidfreiheit wurde mit Peroxid-Test "Merck" nachgewiesen. Der von Peroxiden befreite Ether muß sofort zur Reaktion eingesetzt werden.

3. Synthese der chiralen α -Aminosäureester-Borane 1-3

In einen mit Stickstoff durchspülten Dreihalskolben mit Tropftrichter, Magnetrührer und Stickstoff-Einleitungsapparatur werden 30 mmol des Aminosäureester-hydrochlorids gegeben. Das Salz wird in 50 ml trockenem, peroxidfreiem Ethylenglycoldimethylether suspendiert und in einer Eis/Wasser-Mischung auf 0°C abgekühlt.

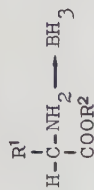
Mittels eines zweiten Magnetrührers wird im Tropftrichter eine Suspension von 1,14 g (30 mmol) NaBH_4 in peroxidfreiem Ethylenglycoldimethylether bereitet und langsam innerhalb 1,5 h der Aminosäureester-hydrochlorid-Suspension zugetropft. Während der Zugabe entwickelt sich Wasserstoff. Danach wird das Reaktionsgemisch weitere 1,5 h bei 0°C gerührt, anschließend über eine D3-Fritte filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt.

Der als halbfeste weiße Masse verbleibende Rückstand kristallisiert nach Zusatz von Petrolether in kurzer Zeit. Das Aminosäureester-Boran fällt nach Umkristallisieren aus Petrolether/Methylenchlorid (92:8) in Form weißer Nadeln an.

IR (KBr): 2380 cm^{-1} , 2320 cm^{-1} , 2290 cm^{-1} (B-H), 1555 cm^{-1} (B-N-).

Tabelle 7-2: Analytische Daten der chiralen

α -Aminosäureester-Borane 1-3



Amin-Boran	Konfig.	R ¹	R ²	Schmp. (°C)	Summenformel Mol.-Masse	Ausb. (%d.Th.)	[α] _D ²⁰ (°)	C	H	N	B
<u>1</u>	S	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	70-72	C ₁₁ H ₁₈ NO ₂ B 207,0	95	-10,15 (CHCl ₃ ; c=2)	Ber.:63.81 Gef.:63.63	8.76 8.56	6.76 6.82	- -
<u>2</u>	R	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	69-72	C ₁₁ H ₁₈ NO ₂ B 207,0	94		Ber.:63.81 Gef.:63.67	8.76 8.61	6.76 6.86	5.22 5.40
<u>3</u>	S	-CH ₂ OH	-CH ₃	45-49 (Zers.)	C ₄ H ₁₂ NO ₃ B 132,9	89		*)			

*) Die Hydrolyseempfindlichkeit und Instabilität von 3 verhinderte die Elementaranalyse.

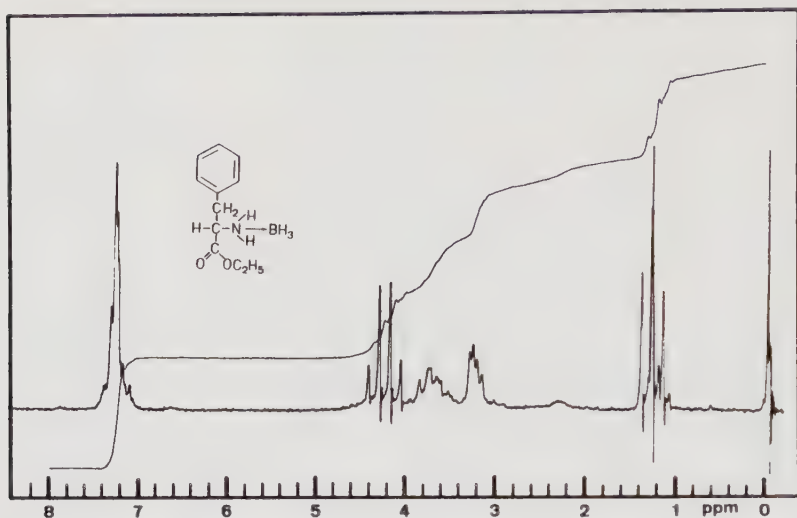


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von R-Phenylalanineethylester-Amin-Boran(2) in CDCl_3 ; (60 MHz) (vgl. auch Abb. 1, S. 47)

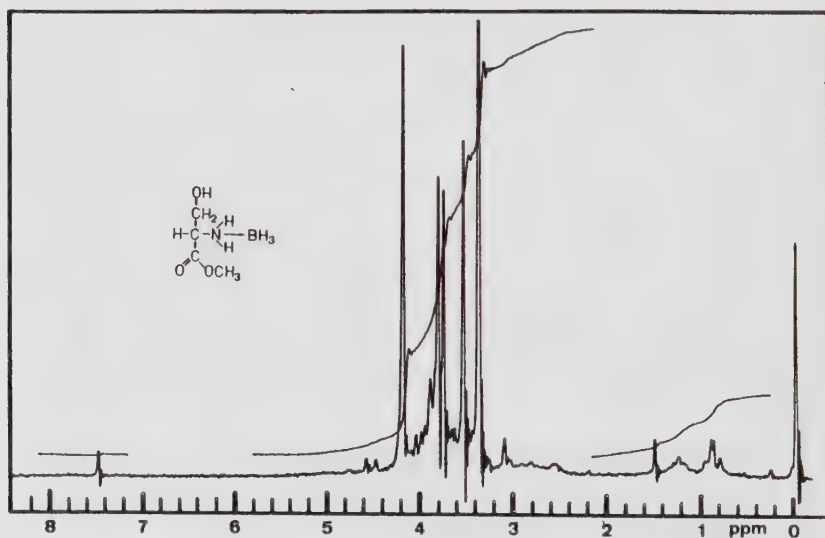


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von S-Serinmethylester-Amin-Boran(3) in CDCl_3 ; (60 MHz)

4. Reduktion der Ketone 4a und 5a mit den α -Aminosäure-
ester-Boranen 1-3

10 mmol des Ketons 4a bzw. 5a werden in 40 ml absolutem Ether gelöst und auf 0°C abgekühlt. In diese Lösung werden 20 mmol des entsprechenden α -Aminosäureester-Borans, suspendiert in 50 ml absolutem Ether, innerhalb 0,5 h eingebracht. Die Suspension wird 1 h bei 0°C, weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 30 ml 6N-Salzsäure versetzt und bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt.

Die wäßrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die etherischen Extrakte werden vereinigt und zur Hydrolyse des Aminosäureesters 1 h mit 50 ml 20proz. Natronlauge kräftig gerührt. Anschließend wird die etherische Phase nacheinander mit je 30 ml 20proz. Natronlauge, 6N-Salzsäure und Wasser ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird im Vakuum über $P_{4}O_{10}$ unter Zugabe von Paraffinschnitzeln nachgetrocknet.

Die Drehwerte, Ausbeuten und Elementaranalysen der Alkohole 4b und 5b, wie sie bei der Reduktion erhalten wurden, sind den Tabellen 7-3a bis 7-3c, S.118 zu entnehmen.

$^1\text{H-NMR}$ für 4b (CDCl_3): δ = 1.28 (d; 3H, CH_3), 2.10 (s; OH),
2.70 (d; 2H, CH_2), 3.97 (m,
 $J_{\text{CH}/\text{CH}_2}$ = 6 Hz, $J_{\text{CH}/\text{CH}_3}$ = 6 Hz;
H, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

$^1\text{H-NMR}$ für 5b (CDCl_3): δ = 1.15 (d, J = 6Hz; 3H, CH_3),
1.78 (s, breit; OH), 3.80 (d,
 J = 9Hz; H, $\text{CH}(\text{Ar})_2$), 4.5 (m;
H, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

Tabelle 7-3: Analytische Daten der Alkohole 4b und 5b nach der Reduktion mit den α -Aminosäureester-Boranen 1-3; optische Ausbeuten s.Tabellen 4-5 bis 4-7.

7-3a: Reduktionsmittel: S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1)

Alkohol	Summenformel (Mol.-Masse)	$\alpha_D^{(0)}$	$t(^{\circ}C)$	$\frac{c}{(g/100ml)}$ (Lsm.)	$[\alpha]_D^{(0)}$	Ausbeute (%d.Th.)	Ber.:/Gef.: C H	Methode zur Reinheitsprüfung
1-Phenylpropan-2-ol (4b)	$C_9H_{12}O$ (134,2)	+0,584	20	reinst*	+5,83	76	79.37 8.88 79.06 8.75	1H -NMR, GC, DC
1,1-Diphenylpropan-2-ol (5b)	$C_{15}H_{16}O$ (212,3)	-0,212	23	9,44 ($CHCl_3$)	-2,25	93	84.86 7.61 84.57 7.62	1H -NMR, GC, DC

7-3b: Reduktionsmittel: R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (2)

1-Phenylpropan-2-ol (4b)	$C_9H_{12}O$ (134,2)	-0,615	20	reinst*	-6,15	73	79.37 8.88 79.11 8.96	1H -NMR, DC
1,1-Diphenylpropan-2-ol (5b)	$C_{15}H_{16}O$ (212,3)	+0,153	23	6,71 ($CHCl_3$)	+2,28	95	84.86 7.61 85.02 7.48	1H -NMR, DC

7-3c: Reduktionsmittel: S-Serinmethylester-Amin-Boran (3)

1-Phenylpropan-2-ol (4b)	$C_9H_{12}O$ (134,2)	+0,254	20	reinst*	+2,54	89,5	79.37 8.88 79.30 9.04	1H -NMR, DC
1,1-Diphenylpropan-2-ol (5b)	$C_{15}H_{16}O$ (212,3)	-0,097	23	6,15 ($CHCl_3$)	-1,6	77	84.86 7.61 85.26 7.48	1H -NMR, GC, DC

*) gemessen in 10 mm-ORD-Kurzwegküvette

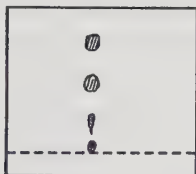
4a. Dünnschichtchromatographische Reinheitsprüfung der Alkohole 4b-7b nach Reduktion mit den α -Aminosäure-ester-Boranen 1-3

Stationäre Phase: DC-Alufolie (Merck), Kieselgel 60 F 254,
Schichtdicke 0,2 mm

Mobile Phase: $\text{CHCl}_3/\text{Ethanol} = 95:5$

Detektion: UV 254 nm; J_2

DC-Schema:



- Keton
- Alkohol
- Aminoalkohol
- Aminosäure

5. Reduktion der Ketone 6a und 7a mit den α -Aminosäure-ester-Boranen 1-3

Eine Suspension von 30 mmol der α -Aminosäureester-Borane 1-3 in 50 ml absolutem Ether wird auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren wird zu dieser Suspension eine Lösung von 10 mmol des Ketons 6a bzw. 7a in 50 ml Ether innerhalb 0,5 h getropft. Die Suspension wird darauf 6 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgt nach Ziff. 4, S. 117. Der hohe Dampfdruck des Alkohols 7b erfordert das Aufarbeiten bei 0°C und auch die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum bei 0°C .

Analytische Daten und Drehwerte von 6b: Tabelle 7-4, S. 122.

6. Modifizierte Aufarbeitung des Alkohols 6b nach der Reduktion mit den α -Aminosäureester-Boranen 1-3 zur Überprüfung einer möglichen Racemisierung

Der nach Ziff.5 hergestellten Suspension werden nach 7 h wechselweise jeweils 20 ml Wasser und 20proz. Natronlauge zugetropft und solange gerührt, bis die Lösung klar und keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Die etherische Phase wird abgetrennt und ausgewaschen mit 30 ml 20proz. Natronlauge, dreimal 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und 30 ml Wasser. Die etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet.

Die festgestellten Enantiomerenüberschüsse von 6a entsprechen im Rahmen der Meßgenauigkeit den Werten, die bei der Aufarbeitung im sauren Milieu (Ziff.5) gefunden werden.

7. Reinigung des 1-Phenylethan-1-ol (6b) von Acetophenon (6a) durch präparative Gaschromatographie

Gerät:	PGC Perkin-Elmer F 21
Säulenlänge:	20 m
Trägermaterial:	Chromosorb G
Stationäre Phase:	Carbowax 20 M 5 %
Trägergas:	N_2 ; 1b, 200 ml/min
Temperatur im Kolonnenraum:	150°C
Temp.im Einspritzblock:	220°C
Temp.im Detektorraum:	150°C
Detektor:	FID
Detektorspeisung:	H_2 , 35 ml; 2,3b Luft, 350 ml; 3b
Papiervorschub:	360 mm/h
RT:	45 mm = 7,4 min

Der Drehwert von 6b wird nach der Reinigung gemessen. Anschließend wird zur Kontrolle die Substanz bei 100°C 20 min unter N₂-Atmosphäre erhitzt und der Drehwert erneut vermessen. Unter den gegebenen Bedingungen wird im genannten Zeitraum keine Minderung der Enantiomerenreinheit beobachtet.

Analytische Daten von 6b nach Reduktion mit 1-3:

Tabelle 7-4, S.122.

Abb.17 und Abb.18 zeigen die ¹H-NMR-Spektren von 6b vor und nach der Reinigung durch PGC.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (d, J = 6Hz; 3H, CH₃), 2.2 (s, breit; OH), 4.88 (q, J = 6Hz; H, CH-CH₃), 7.3 (s, breit; 5H, Ar).

Tabelle 7-4: Analytische Daten des 1-Phenylethan-2-ol (6b) nach der Reduktion von 6a mit den α -Aminosäureester-Boranen 1-3; Optische Ausbeuten: Tabellen 4-5 bis 4-7

α -Aminosäure- ester-Boran	$\alpha_D^{(o)}$	t (°C)	$\frac{c}{(g/100ml)}$ (Lsm.)	$[\alpha]_D^{t(o)}$	Ausbeute (%d.Th.)	Ber.:/Gef.: C H
S-Phenylalanin- ethylester- Amin-Boran (1)	-0,461	24	reinst [*]	-4,76	86	78.64 8.25
	-0,019	24	3,56 (CH ₃ OH)	-5,33		78.39 8.09
R-Phenylalanin- ethylester- Amin-Boran (2)	+0,018	24	3,45 (CH ₃ OH)	+5,22	79	78.64 8.25
						78.93 8.45
S-Serinmethyl- ester-Amin- Boran (3)	-0,005	24	1,7 (CH ₃ OH)	-2,94	38	78.64 8,25 78.93 8.28

^{*}) gemessen in 10 mm-ORD-Kurzwegküvette

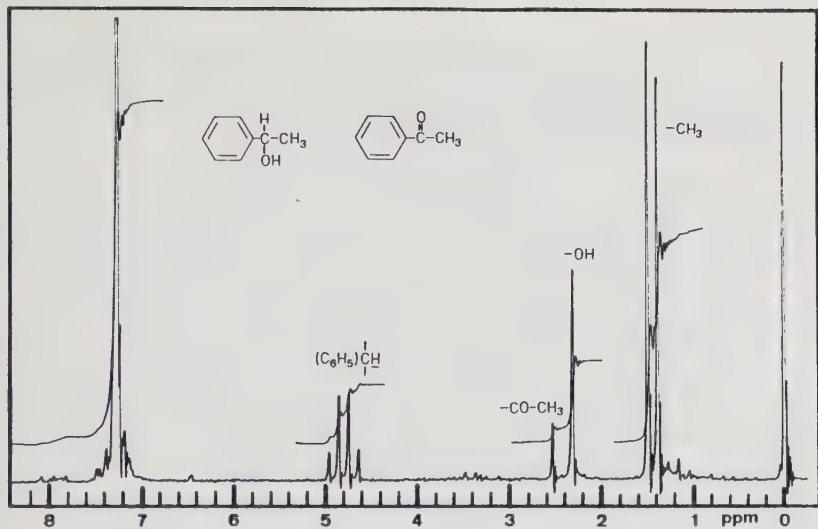


Abb. 17: 1H -NMR-Spektrum von 1-Phenylethan-1-ol (**6b**), verunreinigt mit Acetophenon (**6a**) in $CDCl_3$; (60 MHz)

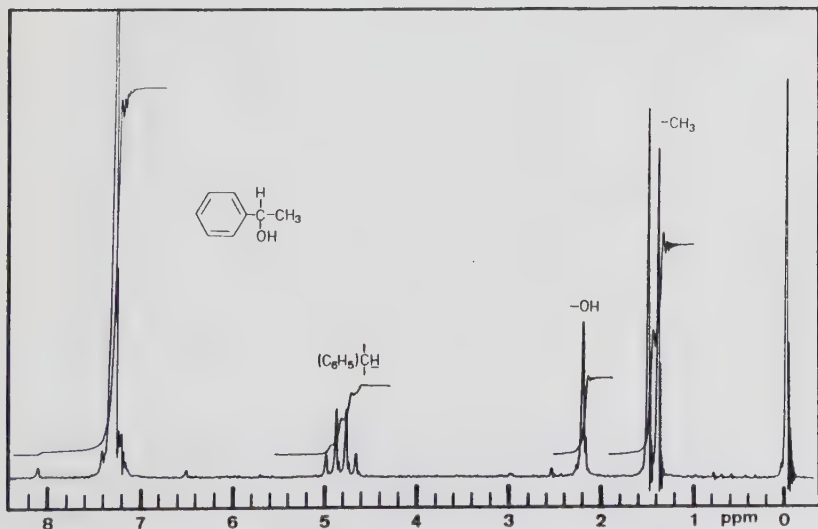


Abb. 18: 1H -NMR-Spektrum von 1-Phenylethan-1-ol (**6b**), nach PGC-Reinigung (Ziff. 6) in $CDCl_3$; (60 MHz)

8. Darstellung der Amin-hydrochloride 10a-12a durch achirale Reduktion der Intermediärprodukte aus Diphenylacetonitril und Grignardreagentien mit Lithiumalanat

Aus 2,2 g (90 mmol) Magnesium und 90 mmol Alkyl- bzw. Aryl-halogenid (12,8 g Methyljodid für die Darstellung von 10a, 9,8 g Ethylbromid für 11a, 14,3 g Brombenzol für 12a) wird in ca. 100 ml wasserfreiem Diethylether das Grignardreagens bereitet. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 4,8 g (25 mmol) Diphenylacetonitril innerhalb von 15 min getropft. Anschließend wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung gewöhnlich grün verfärbt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3,4 g (90 mmol) LiAlH_4 in 50 ml Diethylether zugegeben und der Reaktionsansatz 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Zersetzen mit 20proz. wäßriger Natronlauge wird die etherische Phase abgetrennt*), mit Wasser gut ausgewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die etherische Lösung wird auf ca. 50 ml eingengt und die Amine 10-12 mit etherischer Salzsäure als Hydrochloride 10a-12a ausgefällt. Zur Abtrennung von mitgefälltem Diphenylacetonitril werden die Rohprodukte 10a-12a in Wasser gelöst und die Lösung mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird alkalisiert und mit Ether extrahiert. Aus der getrockneten etherischen Phase werden die gereinigten Hydrochloride 10a-12a ausgefällt und dreimal aus Ethanol/Chloroform (75:25) umkristallisiert.

^1H -NMR-Spektren von 10a-12a: Abbildungen 5, 6 und 7, S.78 und 79; ^1H -NMR-Daten: Tabelle 5-2, S.77.

Analytische Daten der Hydrochloride 10a-12a: Tabelle 7-5, S.125.

*) Die in der etherischen Phase befindlichen Nebenprodukte wurden als Diphenylacetonitril und als das aus Diphenylacetonitril und dem eingesetzten Grignardreagens entstandene Keton identifiziert; damit wird die unvollständige Reduktion der Iminozwischenstufe durch LiAlH_4 bewiesen (s.auch 5.1.b), S.75).

Tabelle 7-5: Analytische Daten der Amin-hydrochloride <u>10a-12a</u> aus der achiralen Reduktion der Grignardreagens-Nitril-Addukte mit LiAlH_4									
Amin-hydrochlorid	Nr.	Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	Ausbeute (%d.Th.)	Ber.:/Gef.: C H N Cl				Lit.
1,1-Diphenyl-2-amino-propan-hydro-chlorid	($\pm$)- <u>10a</u>	$[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}]\text{Cl}$ (247,7)	258-61 (Zers.)	≈ 10	72.72	7.32	5.65	14.31	179)
1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid	($\pm$)- <u>11a</u>	$[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}]\text{Cl}$ (261,8)	256 (Subl.)	≈ 10	73.41	7.70	5.35	13.54	s.Kap. 5.2.bis 5.2.5.
1,1,2-Tri-phenyl-2-amino-ethan-hydrochlorid	($\pm$)- <u>12a</u>	$[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}]\text{Cl}$ (309,9)	246-48	≈ 32	77.53	6.51	4.52	11.44	180-184)
					77.98	6.80	4.58	11.72	

9. 1,1-Diphenyl-2-amino-ethan-hydrochlorid (13a)

Zu einer Lösung von 3,9 g (20 mmol) Diphenylacetonitril in 50 ml wasserfreiem Diethylether wird eine Lösung von 0,75 g (20 mmol) LiAlH_4 in 30 ml wasserfreiem Diethylether innerhalb 20 min getropft und der Reaktionsansatz 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung wird nach dem in Ziff.8 beschriebenen Verfahren durchgeführt.

Ausbeute: 3,1 g (67 % d.Th.)

Schmp. 255-256°C

$[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}] \text{Cl}$ (233,8) Ber.: C 71.94 H 6.90 N 5.99 Cl 15.17
Gef.: C 71.70 H 6.92 N 6.04 Cl 15.12

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 3.66 (d, J = 8Hz; 2H, CH_2), 4.43 (q, J = 8Hz; 1H, CH), 7.4 (s, breit; 10H, 2Ar); Vgl. Abb. 4, S. 76.

10. Darstellung der N-Salicylidenderivate 1,1-Diphenyl-2-salicylidenamino-butan (11b) und 1,1,2-Triphenyl-2-salicylidenamino-ethan (12b)
(nach SMITH²⁰⁸), modifiziert)

5 mmol des Amin-hydrochlorids werden in Wasser gelöst; die Lösung wird mit verd. Natronlauge alkalisiert und das freie Amin mit Ether ausgeschüttelt. Die etherische Lösung wird über Kaliumhydroxid getrocknet, der Ether im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0,73 g (6 mmol) frisch destilliertem Salicylaldehyd wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß 15 min bei 80°C gehalten, anschließend 16 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml Ether aufgenommen. Nach Zusatz von 5 ml einer kalt gesättigten Natriumhydrogensulfidlösung wird 1 h gerührt, die organische Phase abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Der Ether wird im Vakuum entfernt; die als zitronengelbe Kristalle zurückbleibenden N-Salicylidensalze 11b bzw. 12b werden aus wenig Ethanol umkristallisiert.

11b: Ausbeute: 72 % d.Th.

Schmp.: 85-86°C

$C_{23}H_{23}NO$ (329,4) Ber.: C 83.85 H 7.04 N 4.25
Gef.: C 84.12 H 6.99 N 4.39

Daten des 1H -NMR-Spektrums: Tabelle 5-2

12b: Ausbeute: 84 % d.Th.

Schmp.: 135-136°C

$C_{27}H_{23}NO$ (377,5) Ber.: C 85.91 H 6.14 N 3.71
Gef.: C 85.66 H 6.09 N 3.58

Daten des 1H -NMR-Spektrums:

Tabelle 5-2; vgl. Abb. 8, S. 79.

11. 1,1,2-Triphenyl-2-acetylamino-ethan (12c)

2,74 g (10 mmol) der freien Base 12 werden zusammen mit 1,18 g (10,5 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden innerhalb 30 min 0,83 g (10,5 mmol) Acetylchlorid getropft. Nach einstündiger Reaktion bei Raumtemperatur (Rühren) wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand vorsichtig mit Wasser versetzt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der ölige Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 % d.Th.

Schmp.: 208°C

$C_{22}H_{21}NO$ (315,4) Ber.: C 83.39 H 6.67 N 4.42 O 5.04
Gef.: C 83.56 H 6.67 N 4.62 O 5.01

Daten des 1H -NMR-Spektrums: Tabelle 5-2, S.77

12. 1,1-Diphenylbutan-2-on (14)

Zu 200 ml einer etherischen Lösung des Grignardreagens aus 20 g Magnesium-Spänen und 100 g (≈ 920 mmol) Ethylbromid wird innerhalb 30 min eine Lösung von 50 g (≈ 260 mmol) Diphenylacetonitril in 80 g absolutem Xylol getropft und das Gemisch auf 50°C erhitzt, wobei Grünfärbung auftritt. Der Ether wird abdestilliert und der Ansatz 3 h auf 90°C erhitzt (Ölbad). Nach dem Abkühlen wird mit Wasser und verd. Schwefelsäure hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit Benzol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Verseifung von nicht umgesetztem Nitril wird der rote, ölige Rückstand mit 100 g 50proz. Schwefelsäure 3 h am Rückfluß erhitzt; der abgekühlte Ansatz wird mit Benzol extrahiert, die Diphenylelessigsäure durch wiederholtes Ausschütteln der Benzolphase mit 20proz. Kaliumhydroxidlösung entfernt. Die benzolische Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Benzol im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand einer fraktionierten Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonne unterworfen. Es werden die Fraktionen mit Sdp.₂ 145-147°C verwendet, die leicht grünlich verfärbt sind.

Aus einer 30proz. etherischen Lösung kristallisiert nach mehreren Tagen bei -20°C das Keton 14 aus. Die Kristalle werden mit kaltem Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 61 % d.Th.

Sdp.₂: 145-147°C

Schmp.: 33-34°C; (Schmp.Lit.¹⁸⁵): 32°C)

C₁₆H₁₆O (224,3) Ber.: C 85.68 H 7.19

Gef.: C 85.39 H 6.94

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 (t, J = 7Hz; 3H, CH₃), 2.15 (q, J = 7Hz; 2H, CH₂-CH₃), 5.03 (s; H, CH-CO), 7.3 (s, breit; 10 H, Ar).

13. 1,1-Diphenylbutan-2-ketoxim (15)

8,95 g (40 mmol) 1,1-Diphenylbutan-2-on (14) werden mit 3,4 g (50 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 40 ml absolutem Ethanol unter Zusatz von 2 g Pyridin 1,5 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf eine mit verd. Schwefelsäure angesäuerte Eis/Wasser-Mischung gegossen (≈ 250 ml), die sich abscheidende ölige Schicht gesammelt und aus Ligroin dreimal umkristallisiert.

Ausbeute: 11,9 g (50 % d.Th.)

Schmp.: 107°C

C₁₆H₁₇NO (239,3) Ber.: C 80.30 H 7.16 N 5.85

Gef.: C 80.04 H 7.36 N 5.65

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.93 (t, J = 7Hz; 3H, CH₃), 2.05 (q, J = 7Hz; 2H, CH₂-CH₃, Z-Isomer), 2.25 (q, J = 7Hz; 2H, CH₂-CH₃, E-Isomer), 5.1 (s; 1H, (C₆H₅)₂CH, E-Isomer), 5.9 (s; 1H, (C₆H₅)₂CH, Z-Isomer), 7.16 (s, breit; 10 H, Ar), 10.6 (s, breit; H, N-OH); vgl. Abb. 9, S.82.

14. 1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid (11a)

3 g (12,5 mmol) 1,1-Diphenylbutan-2-ketoxim (15) werden in 60 ml absolutem Ethanol gelöst und am Rückfluß erhitzt. In die siedende Lösung werden unter ständigem Rühren 6 g Natrium in kleinen Anteilen eingebracht. Nach vollständigem Auflösen des Natriums wird der abgekühlte, gallertige Ansatz mit Wasser verdünnt, anschließend unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt; das anfallende Natriumchlorid wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der wäßrige Rückstand mit 20proz. Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Aus der etherischen Lösung wird das Amin 11 durch Zusatz methanolischer Salzsäure als Hydrochlorid 11a ausgefällt. Das kristallin anfallende Hydrochlorid wird mit Ether ausgewaschen und mehrmals aus Butanol unter Zusatz von Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 950 mg (29 % d.Th.)

Schmp.: 259°C

[C₁₆H₂₀N]Cl (261,8) Ber.: C 73.41 H 7.70 N 5.35 Cl 13.54
Gef.: C 73.60 H 7.77 N 5.46 Cl 13.38

Daten des ¹H-NMR-Spektrums: Tabelle 5-2, S.77;
vgl. Abb. 6, S. 78.

15. Racematspaltung von (+)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) als diastereomeres Salz der (+)-3-Brom-8-camphersulfonsäure (11c)

5,25 g (20 mmol) (+)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid ((+)-11a) werden in 50 ml Wasser gelöst; anschließend werden 10 ml 3N-Salzsäure und 10 ml Ethanol zugegeben. Eine wäßrige Lösung von 6,6 g (20 mmol) des Ammoniumsalzes der (+)-3-Brom-8-camphersulfonsäure wird zur Lösung von (+)-11a ge-

geben und nach 18 h die in langen weißen Nadeln ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Das diastereomere Salz wird aus Wasser/Ethanol (85:15) umkristallisiert; der gemessene Drehwert bleibt nach dem dritten Umkristallisieren konstant.

Schmp.: 204,5°C

$C_{25}H_{32}NO_4SBr$ (522,4) Ber.: C 57.47 H 6.17 N 2.68 Br 15.29
Gef.: C 57.76 H 6.03 N 2.63 Br 15.05

$[\alpha]_{D_{Max}}^{25} = +65,36^\circ$ (1,25; C_2H_5OH)

$[\alpha]_{578_{Max}}^{25} = +68,8^\circ$ (1,25; C_2H_5OH)

Zur Gewinnung des freienamins (-)-1,1-Diphenyl-2-aminobutan ((-)-11) wird das Salz (+)-11c mit 3N-Natronlauge behandelt, das Amin durch Ausschütteln der wäßrigen Phase mit Diethylether abgetrennt. Die etherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, der Ether im Vakuum entfernt. Das ölig anfallende Amin kristallisiert beim Aufbewahren unter 0°C in langen Nadeln aus.

Schmp.: 60°C

$C_{16}H_{19}N$ (225,4)

$[\alpha]_{578}^{25} = -5,24^\circ$

$[\alpha]_{546}^{25} = -6,38^\circ$

$[\alpha]_{436}^{25} = -12,3^\circ$

$[\alpha]_{405}^{25} = -15,5^\circ$

Alle Drehwerte sind in absolutem Ethanol gemessen;
Konzentration c = 2%.

Das (-)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan-hydrochlorid ((-)-11a) wird aus der etherischen Lösung des freien Amins (-)-11 mit etherischer Salzsäure ausgefällt und aus n-Butanol unter Zusatz von Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 254°C

[C ₁₆ H ₂₀ N]Cl (261,8)	Ber.: C 73.41 H 7.70 N 5.35 Cl 13.54
	Gef.: C 73.53 H 7.55 N 5.46 Cl 13.38

$[\alpha]_D^{25} = -1,2^\circ$

$[\alpha]_{578}^{25} = -1,36^\circ$

$[\alpha]_{546}^{25} = -2,37^\circ$

$[\alpha]_{436}^{25} = -4,74^\circ$

$[\alpha]_{405}^{25} = -6,31^\circ$

Alle Drehwerte sind in absolutem Ethanol gemessen; Konzentration c = 2 %.

Daten des ¹H-NMR-Spektrums: Tabelle 5-2, S.77;
vgl. Abb. 6, S.78.

16. ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)-11 mit Eu(hfbc)₃

Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) ist bei einem Molverhältnis Eu(hfbc)₃/11 = 0,73 für das Methinproton am C-1 ((C₆H₅)₂CH-) eine Enantiomerenverschiebungsdifferenz ΔΔδ = 0.1 ppm festzustellen, die zum Auftreten zweier Dubletts (J = 10 Hz) im Spektrum der Racemform führt; das nach Ziff. 15 gespaltene Enantiomere (-)-11 zeigt für dieses Signal nur ein Dublett. Eine Verunreinigung mit dem entgegengesetzten Enantiomeren (+)-11 ist an diesem Signal ab ≈ 5 % zu erkennen. Das isolierte (-)-11 ist somit > 95 % enantiomerenrein.

¹H-NMR-Spektren: vgl. Abb. 10a-10d, S.85.

17. Darstellung der Säureamide 11d-A/B aus (+)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11) bzw. (-)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan ((-)-11) und R-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyl-essigsäure

505 mg (2,2 mmol) R-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyl-essigsäure werden unter Zusatz von 1,2 g (10 mmol) Thionylchlorid 50 h in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand zur Beseitigung restlichen Thionylchlorids zweimal in 25 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen und die Lösung im Vakuum weitgehend eingeeengt. Das erhaltene Säurechlorid wird sofort in 25 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 452 mg (2 mmol) (+)- bzw. (-)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan (11 bzw. (-)-11) und 1,12 g (10 mmol) DABCO in 100 ml Ether getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt.

Die erkaltete etherische Lösung wird zur Abtrennung des DABCO mit überschüssiger etherischer Salzsäure versetzt und mit Wasser ausgewaschen. Zur Entfernung überschüssiger R-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyl-essigsäure wird die etherische Lösung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 3 ml Methanol aufgenommen und mit 2 ml einer gesättigten Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol versetzt. Das Gemisch wird anschließend mit 100 ml wäßriger 2N-Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die etherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und zur Beseitigung von restlichem Ether mehrmals mit Tetrachlorkohlenstoff versetzt und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird zur ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchung der Rohprodukte eingesetzt.

Bei Einsatz von (-)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan ((-)-11) kristallisierten aus Ether 490 mg (56 % d.Th.) des Säureamids 11d-A in weißen Nadeln aus.

Bei Einsatz von 2 mmol racemischem ($\pm$)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan wurden 122 mg desselben Diastereomeren 11d-A (28 % d.Th. bezogen auf 50 % an linksdrehendem Enantiomeren (-)-11 in der Ausgangssubstanz) in kristalliner Form erhalten. Das vom rechtsdrehenden Enantiomeren (+)-11 abgeleitete Säureamid 11d-B konnte hieraus nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Schmp. des Säureamids 11d-A: 163°C

$C_{26}H_{26}NO_2F_3$ (441,5) Ber.: C 70.73 H 5.94 N 3.17
Gef.: C 70.92 H 6.01 N 3.29

1H -NMR ($CDCl_3$) des diastereomeren Säureamids 11d-A:

δ = 0.90 (t, J = 7Hz; 3H, CH_3), 1.0-2.0 (m; 2H, CH_2-CH_3), 3.05 (d, J = 1 Hz; 3H, OCH_3), 3.93 (d, J = 10 Hz; 1H, $(C_6H_5)_2CH$), 4.5-5.3 (m; 1H, $(C_6H_5)_2CH-CH$). Vgl. Abb. 12, S.90.

1H -NMR ($CDCl_3$) des entgegengesetzten Diastereomeren 11d-B;
Auszug aus dem Spektrum des racemischen Säureamids 11d-A/B:

δ = 0.66 (t, J = 7Hz; CH_3), 1.0-2.0 (un- aufgelöst; CH_2), 2.88 (d, J = 1Hz; OCH_3), 3.90 (d, J = 10 Hz; $(C_6H_5)_2CH$), 4.5-5.3 (m; $(C_6H_5)_2CH-CH$). Vgl. Abb. 11, S.90.

18. Darstellung der Amin-hydrochloride 10a-12a durch enantioselektive Reduktion der Intermediärprodukte aus Diphenylacetonitril und Grignardreagentien mit S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1)

Nach Ziff.8 werden 6,25 mmol des Grignardreagens-Nitril-Adduktes in ca.50 ml Diethylether hergestellt. Zu dieser Lösung wird nach dem Abkühlen auf 0°C innerhalb 30 min eine Lösung von 6,2 g (30 mmol) S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) in 50 ml absolutem Ether getropft und die Suspen-

sion 18 h bei 0°C gerührt. Der Ansatz wird mit 20proz. Natronlauge zersetzt und zur vollständigen Hydrolyse des Aminosäureesters 1 h kräftig gerührt. Zwischen den beiden Phasen scheidet sich dabei eine unlösliche weiße Schicht ab (s.Ziff.20). Die etherische Phase wird abgetrennt, zur Entfernung von S-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (S-(-)-8) zweimal mit jeweils 20 ml einer ammoniakalischen 10proz. Kupfer(II)-sulfatlösung ausgeschüttelt und anschließend mit Wasser mehrfach gut ausgewaschen. Die etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf ca.20 ml eingengt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach Ziff.8.

Die Abwesenheit des Aminoalkohols S-(-)-8 wurde auf gaschromatographischem Weg überprüft. Vgl.Abb.15, S.104.

Die chemischen sowie die optischen Ausbeuten sind der Tabelle 5-3, S.94 zu entnehmen. Aus den in Kap.5.1. und 5.3.1. erläuterten Gründen stellen diese Angaben Mittelwerte aus jeweils mehreren Versuchen dar.

Die analytischen Daten der Amin-hydrochloride sind Ziff.8 zu entnehmen.

Gaschromatographische Reinheitsprüfung:

Gerät:	Beckman Gaschromatograph Mod.GC-M
Säulendurchmesser:	3 mm 1240
Säulenlänge:	180 cm
Trägermaterial:	HP Chromosorb W
Stat.Phase:	OV 1; Silicongummi
Trägergas:	N ₂ ; 2 b/ 40 ml/ min
Temp.im Kolonnenraum:	200°C
Temp.im Einspritzblock:	250°C
Temp.im Detektorraum:	340°C
Detektor:	FID

19. Darstellung der Amin-hydrochloride 10a-12a durch enantioselektive Reduktion der Intermediärprodukte aus Diphenylacetonitril und Grignardreagentien mit S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran (1) nach der "inversen" Methode

Zur Darstellung der Amin-hydrochloride 10a-12a nach der "inversen" Methode wird die Vorschrift in Ziff.18 folgendermaßen modifiziert:

Die Bereitung des Grignardreagens sowie die Grignardierung des Diphenylacetonitrils erfolgt in der in Kap.5.3.2. beschriebenen und in Abb.14 gezeigten Apparatur in Gefäßteil A. Die Reduktion des Adduktes findet in Gefäßteil B statt, wobei über die durch zwischengeschalteten Kugelschliff bewegliche Verbindungsstrecke V die Lösung aus Teil A innerhalb 30 min zu der in Teil B vorgelegten Lösung des Aminosäureester-Borans 1 getropft wird. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach Ziff.18.

Die Reduktionsergebnisse sind der Tabelle 5-4, S.97 zu entnehmen.

20. 1,2-Dicyano-1,1,2,2-tetraphenylethan (16)

Bei der Synthese der Amin-hydrochloride 10a-12a nach Ziff.18 und Ziff.19 tritt nach Zersetzen des Reaktionsansatzes eine sowohl wasser- als auch etherunlösliche weiße Schicht eines festen Stoffes zwischen den beiden Phasen auf. Diese Substanz wurde durch Abfiltrieren isoliert und als 1,2-Dicyano-1,1,2,2-tetraphenylethan (16) identifiziert. Die Umkristallisation dieses Stoffes aus CHCl_3 ergibt große, würfelförmige Kristalle.

Schmp.: 217-218°C

$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Dampfdruckosmotrische Mol.-Massen-Bestimmung (CHCl_3):

Ber.: 384,3

Gef.: 384,6

Ber.: C 87.50 H 5.24 N 7.28

Gef.: C 87.34 H 5.25 N 7.12

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.25$ (s, breit; Ar)

21. 1-Amino-1-phenylethan-hydrochlorid (17a)

Darstellung s.Ziff.19

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.67$ (d, $J = 7\text{Hz}$; 3H, CH_3), 4.53 (q; 1H, CH-CH_3), 7.48 (s, breit; 5H, Ar)

22. S-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (S-(-)-8)

Zu einer Lösung von 1,9 g (50 mmol) LiAlH_4 in 100 ml absolutem Ether werden 4,85 g (25 mmol) enantiomerenreiner S-(-)-Phenylalaninethylester in 50 ml absolutem Ether getropft. Die Lösung wird 2 h unter Rühren am Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit 20proz. Natronlauge unter Eiskühlung zersetzt. Der etherischen Phase werden 50 ml Benzol zugesetzt. Das Wasser wird im Vakuum azeotrop abdestilliert, die verbleibende benzolische Lösung stark eingeengt. Der Aminoalkohol kristallisiert bei Raumtemperatur in weißen, seidigglänzenden Nadeln aus.

Ausbeute: 3.25 g (86 % d.Th.)

Schmp.: $88-89^\circ\text{C}$ (Lit.¹⁹⁹): $90-91^\circ\text{C}$)

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151,2) Ber.: C 71.49 H 8.67 N 9.26

Gef.: C 71.30 H 8.61 N 9.18

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23,9^\circ$ (2,5; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{Lit. 202} = $-21,7^\circ$ (1,2; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

Abtrennung von S-(-)-8: s.Ziff.18

8. Literaturverzeichnis

1. A.KOROLKOVAS und J.H.BURCKHALTER, Essentials of Medicinal Chemistry, J.Wiley and Sons, New York 1976
2. A.F.CASY, in: A.BURGER, Medicinal Chemistry, Part I, S.81ff., Wiley-Interscience, New York 1970
3. D.J.TRIGGLE, *ibid.*, Part.II, S.1235ff.
4. R.BENTLEY, Molecular Asymmetry in Biology, Academic Press, New York, London 1970
5. P.S.PORTOGHESE, Ann.Rev.Pharmacol. 10, 51 (1970), Ann.Rev. Inc., Palo Alto 1970
6. R.HALLER, Pharmazie 23 (1968), 608
7. A.GOLDSTEIN, L.ARONOW und S.M.KALMAN, Principles of Drug Action, J.Wiley and Sons, New York 1974
8. P.N.PATIL, J.B.LA PIDUS und A.TYE, J.Pharm.Sci. 59 (1970), 1205
9. W.KRIEGER, Dissert. Freiburg i.Br. 1975
10. G.BLASCHKE, Vortrag Hauptversammlung DPhG Berlin 1977; vgl.Dt.Apoth.-Ztg. 119 (1979), 102
11. H.FRANK, G.J.NICHOLSON und E.BAYER, Angew.Chemie 90 (1978), 396
12. J.D.MORRISON und H.S.MOSHER, Asymmetric Org.Reactions, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1971; Paperback Reprint, American Chemical Society, Washington D.C.1976
13. J.DUGUNDJI, R.KOPP, D.MARQUARDING und I.UGI, Fortschr. Chem.Forsch. 75 (1978), 165
14. E.J.COREY, H.S.SACHDEV, J.Z.GOUGOUTAS und W.SAENGER, J.Am.Chem.Soc. 92 (1970), 2488
15. B.BOGDANOVIĆ, Angew.Chemie 85 (1973), 1013
16. a) K.WEINGES und B.STEMMLE, Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, Vol.7, S.91ff., Verlag Akadémiai Kiadó, Budapest 1976
b) K.WEINGES und G.GRAAB, Chem.-Ztg. 94 (1970), 728
17. L.VELLUZ, J.VALLS und J.MATHIEU, Angew.Chem. 79 (1967), 774

18. R.HALLER und R.RÜMMLER, Arch.Pharm. (Weinheim) 303 (1970), 775
19. S.YAMADA und K.KOGA, in: B.S.THYAGARAJAN, Selective Organic Transformations, Vol.1, Wiley-Interscience, New York 1970
20. A.FISCHLI, Nachr.Chem.Techn. 25 (1977), 390
21. D.R.BOYD und M.A.KERVEY, Quart.Rev., Chem.Soc. 22 (1968), 95
22. T.D.INCH, Synthesis 1970, 466
23. J.MATHIEU und J.WEILL-RAYNAL, Bull.Soc.Chim.Fr. 1968, 1211
24. H.B.KAGAN und J.C.FIAUD, in: E.L.ELIEL und N.L.ALLINGER, Topics in Stereochemistry, Vol.10, S.175 ff., J.Wiley and Sons, New York 1978
25. H.-J.SCHNEIDER und R.HALLER, Pharmazie 28 (1973), 417
26. H.-E.RADUNZ, Chem.-Ztg. 97 (1973), 592
27. D.VALENTINE und J.W.SCOTT, Synthesis 1978, 329
28. Nachr.Chem.Tech. Lab. 27 (1979) 2, 66; ibid. 26 (1978), 651
29. J.A.LE BEL, Bull.Soc.Chim.Fr. (2) 22 (1874), 337
30. H.PRACEJUS, Fortschr.Chem.Forsch. 8 (1967), 524
31. a) Y.IZUMI, Angew.Chem. 83 (1971), 956
b) F.HIGASHI, T.NINOMYA und Y.IZUMI, Bull.Chem.Soc.Jpn. 44 (1971), 1333
32. L.SALEM, J.Am.Chem.Soc. 95 (1973), 94
33. E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S.177, Verlag Chemie, Weinheim 1966
34. M.RABAN und K.MISLOW, in: N.L.ALLINGER und E.L.ELIEL, Topics in Stereochemistry, Vol.2, S.199, Interscience Publishers, New York 1967
35. A.HOREAU, Tetrahedron Lett. 1969, 3121
36. E.I.KLABUNOVSKII, Stereospezifische Catalysis, Nauka, Moskau 1968
37. E.I.KLABUNOVSKII, A.A.VEDENYAPIN und G.K.ARESHIDZE, Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser.Khim. 1975, 2311; C.A. 84 (1976), 43254

38. V.I.NEUPOKOEV, E.I.KLABUNOVSKII und Y.I.PETROV,
Kinet.Katal. (USSR) 14 (1973), 447; C.A. 72 (1973),
18008
39. L.HORNER, H.BÜTHE und H.SIEGEL, Tetrahedron Lett.
1968, 4023
40. K.HERMANN, Nachr.Chem.Techn. 25 (1977), 712
41. M.D.FRYZUK und B.BOSNICH, J.Am.Chem.Soc. 99 (1977),
6262
42. H.B.KAGAN, Pure Appl.Chem. 43 (1975), 401
43. J.D.MORRISON, W.F.MASLER und S.HATHAWAY, in: Catalysis
in Org.Synth., P.N.RYLANDER und H.GREENFIELD, Eds.,
S.203 und weitere Literaturzitate dort, Academic
Press, New York 1976
44. J.SOLODAR, Chem.Tech. 1975, 421
45. R.J.P.CORRIN und J.J.E. MOREAU, J.Organomet.Chem.
64 (1974), C 51
46. I.OJIMA, T.KOGURE und M.KUMAGAI, J.Org.Chem. 42
(1977), 1671
47. J.D.MORRISON und R.W.RIDGWAY, Tetrahedron Lett.
1969, 569
48. A.I.MEYERS und M.E.FORD, Tetrahedron Lett. 1974, 1341
49. D.C.IFFLAND und J.E.DAVIS, J.Org.Chem. 42 (1977), 4150
50. a) T.D.INCH, G.J.LEWIS, G.L.SAINSBURY und D.J.SELLERS,
Tetrahedron Lett. 1969, 3657
b) D.B.COOPER, T.D.INCH und D.J.SELLERS, Tetrahedron
Lett. 1971, 2329
51. N.ALLENTOFF und G.F.WRIGHT, J.Org.Chem. 22 (1957), 1
52. a) H.-J.BRUER und R.HALLER, Tetrahedron Lett. 1972, 5227
b) H.-J.BRUER, Dissertation Freiburg i.Br. 1974
53. C.BLOMBERG und J.COOPS, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 83
(1964), 1083
54. D.SEEBACH, H.DÖRR, B.BASTANI und V.ERIG, Angew.Chemie
81 (1969), 1002
55. a) D.SEEBACH, Fonds der Chem.Industrie, Wissenschaftl.
Beiträge 1975, S.13

55. b) D.SEEBACH, H.-O.KALINOWSKI, B.BASTANI, G.CRUSS,
H.DAUM, H.DÖRR, N.P.DU PREEZ, V.EHRIG, W.LANGER,
C.NÜSSLER, HOC-AN OEI und M.SCHMIDT, *Helv.Chim.Acta*
60 (1977), 301
56. J.-P.BATTIONI und W.CHODKIEWICZ, *Bull.Soc.Chim.Fr.*
1972, 2068
57. H.NOZAKI, T.ARATANI, T.TORAYA und R.NOYORI, *Tetrahedron*
27 (1971), 905
58. M.GUETTÉ, J.-P.GUETTÉ und J.CAPILLON, *Tetrahedron Lett.*
1971, 2863
59. R.A.KRETCHMER, *J.Org.Chem.* 37 (1972), 2744
60. L.HORNER und W.BRICH, *Chem.Ber.* 111 (1978), 574
61. J.BALCELLS, S.COLONNA und R.FORNASIER, *Synthesis* 1976,
266
62. Ref. 12, S.160-175
63. D.NASIPURI, C.K.GHOSH, P.R.MUKHERJEE und S.VENKATARAMAN,
Tetrahedron Lett. 1971, 1587
64. a) R.MENICAGLI, G.P.GIACOMELLI und L.LARDICCI, *J.Orga-
nomet.Chem.* 50 (1973), C15-C17
b) G.P.GIACOMELLI, L.LARDICCI und A.M.CAPORUSSO,
J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1975, 1795
65. D.NASIPURI und P.B.BHATTACHARYA, *J.Chem.Soc., Perkin
Trans. 1* 1977, 576
66. D.NASIPURI und C.K.GHOSH, *J.Org.Chem.* 35 (1970), 657
67. Ref. 12, S.177ff.
68. a) W.M.FOLEY, F.J.WELCH, E.M.LA COMBE und H.S.MOSHER,
J.Am.Chem.Soc. 81 (1959), 2779
b) J.S.BIRTWISTLE, K.LEE, J.D.MORRISON, W.A.SANDERSON
und H.S.MOSHER, *J.Org.Chem.* 29 (1964), 37
c) M.S.BIERNBAUM und H.S.MOSHER, *J.Org.Chem.* 36 (1971),
3168
69. a) E.P.BURROWS, F.J.WELCH und H.S.MOSHER, *J.Am.Chem.Soc.*
82 (1960), 880
b) J.D.MORRISON, J.E.TOMASZEWSKI, H.S.MOSHER, J.DALE,
D.MILLER und R.L.ELSENBAUMER, *J.Am.Chem.Soc.* 92
(1977), 3167

70. G.P.GIACOMELLI, R.MENICAGLI und L.LARDICCI, Tetrahedron Lett. 1971, 4135
71. a) G.P.GIACOMELLI, R.MENICAGLI und L.LARDICCI, J.Org. Chem. 38 (1973), 2370
b) G.P.GIACOMELLI, R.MENICAGLI und L.LARDICCI, J.Am. Chem.Soc. 97 (1975), 4009
72. a) L.LARDICCI und G.GIACOMELLI, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1 1974, 337
b) G.GIACOMELLI, L.LARDICCI und R.SANTI, J.Org.Chem. 39 (1974), 2736
73. O.ČERVINKA, V.DUDEK und J.SCHOLZOVÁ, Coll.Czech.Chem. Commun. 43 (1978), 1091
74. M.M.MIDLAND, A.TRAMONTANO und S.A.ZDERIC, J.Am.Chem. Soc. 99 (1977), 5211
75. O.ČERVINKA und O.BĚLOVSKÝ, Coll.Czech.Chem.Comm. 32 (1967), 3897
76. Ref. 12, S.202ff.
77. S.YAMAGUCHI und H.S.MOSHER, J.Org.Chem. 38 (1973), 1870
78. a) H.-J.SCHNEIDER und R.HALLER, Liebigs Ann.Chem. 743 (1971), 187
b) R.HALLER und H.-J.SCHNEIDER, Chem.Ber. 106 (1973), 1312
79. D.SEEBACH und H.DAUM, Chem.Ber. 107 (1974), 1748
80. R.ANDRISANO, A.S.ANGELONI und S.MARZOCCHI, Tetrahedron 29 (1973), 913
81. S.YAMAGUCHI und K.KABUTO, Bull.Chem.Soc.Jpn. 50 (1977), 3033
82. A.I.MEYERS und P.M.KENDALL, Tetrahedron Lett. 1974, 1337
83. R.S.BRINKMEYER und V.KAPOOR, J.Am.Chem.Soc. 99 (1977), 8339;
W.S.JOHNSON, R.S.BRINKMEYER, V.KAPOOR und T.M.YARNELL, J.Am.Chem.Soc. 99 (1977), 8341
84. W.S.JOHNSON, S.ESCHER und B.W.METCALF, J.Am.Chem.Soc. 98 (1976), 1039

85. S.YAMADA, M.KITAMOTO und S.TERASHIMA, Tetrahedron Lett. 1976, 3165;
M.KITAMOTO, K.KAMEO, S.TERASHIMA und S.YAMADA, Chem.Pharm.Bull. 25 (1977), 1273
86. a) S.R.LANDOR, B.J.MILLER und A.R.TATCHELL, J.Chem.Soc. [C] 1967, 197
b) S.R.LANDOR, B.J.MILLER, J.P.REGAN und A.R.TATCHELL, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1974, 557
87. S.R.LANDOR, O.O.SONOLA und A.R.TATCHELL, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1902
88. E.D.LUND und P.E.SHAW, J.Org.Chem. 42 (1977), 2073
89. N.BAGGETT und P.STRIBBLEHILL, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1977, 1123
90. a) I.JAQUET und J.P.VIGNERON, Tetrahedron Lett. 1974, 2065
b) J.P.VIGNERON und I.JAQUET, Tetrahedron 32 (1976), 939
91. H.C.BROWN, Boranes in Org.Chem., Cornell University Press, Ithaca, N.Y. 1972
92. K.R.VARMA und E.CASPI, Tetrahedron 24 (1968), 6365
93. H.C.BROWN und A.K.MANDAL, J.Org.Chem. 42 (1977), 2996
94. a) M.F.GRUNDON, W.A.KHAN, D.R.BOYD und W.R.JACKSON, J.Chem.Soc. [C] 1971, 2557
b) J.F.ARCHER, D.R.BOYD, W.R.JACKSON, M.F.GRUNDON und W.A.KHAN, J.Chem.Soc. [C] 1971, 2560
95. R.F.BORCH und S.R.LEVITAN, J.Org.Chem. 37 (1972), 2347
96. J.-C.FIAUD und H.-B.KAGAN, Bull.Soc.Chim.Fr. 1969, 2742
97. K.-D.RAU, Dissertation Freiburg i.Br. 1977
98. R.HALLER und K.-D.RAU, Tetrahedron Lett., im Druck;
R.HALLER und K.-D.RAU, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.), im Druck
99. M.F.GRUNDON, D.G.McCLEERY und J.W.WILSON, Tetrahedron Lett. 1976, 295
100. G.M.GIONGO, F.DI GREGORIO, N.PALLADINO und W.MARCONI, Tetrahedron Lett. 1973, 3195
101. R.G.HISKEY und R.C.NORTHROP, J.Am.Chem.Soc. 83 (1961), 4798; *ibid.*, 87 (1965), 1753

102. K.HARADA, T.IWASAKI und T.OKAWARA, Bull.Chem.Soc.Jpn.
46 (1973), 1901
103. S.YAMADA und S.HASHIMOTO, Tetrahedron Lett. 1976, 997;
S.YAMADA, N.IKOTA und K.ACHIWA, Tetrahedron Lett. 1976,
1001
104. W.H.PIRKLE und J.R.HAUSKE, J.Org.Chem. 42 (1977), 2346
105. G.DEMAILLY und G.SOLLADIE, Bull.Soc.Chim.Fr. 1975, 2128
106. T.YOSHIDA und K.HARADA, Bull.Chem.Soc.Jpn. 45 (1972), 3706
107. U.BUSSER und R.HALLER, Tetrahedron Lett. 1973, 231;
U.BUSSER, Dissertation Freiburg i.Br. 1974
108. W.TOMASIK und C.BELŹECKI, J.Chem.Soc., Chem.Commun.
1977, 86; Bull.Acad.Pol.Sci., Sér.Sci.Chim. 25 (1977),
334
109. Ref. 12, S.210-218
110. O.ČERVINKA, V.SUCHÁN, O.KOTÝNEK und V.DUDEK, Coll.Czech.
Chem.Comm. 30 (1965), 2484
111. O.ČERVINKA, Coll.Czech.Chem.Comm. 30 (1965), 2403
112. H.B.KAGAN, N.LANGLOIS und T.P.DANG, J.Organomet.Chem.
90 (1975), 353
113. A.POHLAND und H.R.SULLIVAN, J.Am.Chem.Soc. 75 (1953), 5898
114. W.BÜCHNER und H.NIEDERPRÜM, Pure Appl.Chem. 49 (1977), 733
115. Information Bulletin Bayer AG: Amin-Borane-Borazene 1967
Information Bull.Callery Chem.Co.: Amine-Boranes
116. S.S.WHITE und H.C.KELLY, J.Am.Chem.Soc. 92 (1970), 4203
117. W.M.JONES, J.Am.Chem.Soc. 82 (1960), 2528
118. C.F.LANE, Aldrichimica Acta 6 (1973), 51
119. Ref. 118 und weitere Literaturzitate dort
120. Ullmanns Enzyklopädie d.techn.Chemie 4.Aufl., Bd.8,
1974, S.650ff., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1974
121. W.GERRARD, The Organic Chemistry of Boron, S.164,
Academic Press, London and New York 1961
122. Y.KIKUGAWA, K.SAITO und S.YAMADA, Synthesis 1978, 447;
Y.KIKUGAWA, J.Chem.Res. S 1978, 184
123. H.C.BROWN und C.J.SHOAF, J.Am.Chem.Soc. 86 (1964), 1079
124. M.HILAL ABDEL KADER, Tetrahedron Lett. 1969, 2301

125. H.HAUBENSTOCK und E.L.ELIEL, J.Am.Chem.Soc. 84 (1962),
2363
126. E.C.ASHBY, I.P.SEVENAIR und F.R.DOBBS, J.Org.Chem.
36 (1971), 197
127. S.YAMAGUCHI und H.S.MOSHER, J.Am.Chem.Soc. 94 (1972),
9254
128. R.STEUEDEL, Chemie der Nichtmetalle, S.430ff.,
W.de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1974
129. W.N.LIPSCOMB, Science 196 (1977), 1047
130. C.A.BROWN und R.C.OSTHOFF, J.Am.Chem.Soc. 74 (1952),
2340
131. W.GERRARD und E.F.MOONEY, J.Chem.Soc. (London) 1960,4028
132. A.KREUTZBERGER und F.C.FERRIS, J.Org.Chem. 27 (1962),3496
133. H.NÖTH und H.BEYER, Chem.Ber. 93 (1960), 928
134. A.HAJÓS, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin 1966
135. K.NIEDENZU, Themen zur Chemie des Bors, S.63ff.,
Springer-Verlag, Heidelberg 1976
136. K.NIEDENZU und J.W.DAWSON, J.Am.Chem.Soc. (London)
82 (1960), 4223
137. H.BEALL und C.H.BUSHWELLER, Chem.Ber. 73 (1973), 470
138. K.NIEDENZU und J.W.DAWSON, Boron-Nitrogen-Chemistry,
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965
139. R.KÖSTER, in: Methodicum Chemicum, Hauptgruppenelemente
und deren Verbindungen (Herausgeber F.KORTE), Bd.7,
S.158, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1976
140. A.B.BURG und H.J.SCHLESINGER, J.Am.Chem.Soc. 59 (1937),
780
141. A.B.BURG, Rec.Chem.Prog. 15 (1954), 159
142. B.M.MIKHAILOW und V.A.DOROKHOW, Ber.Akad.Wiss.UdSSR
136 (1960), 358; C.A. 55 (1961), 17553g
143. R.W.PARRY, J.Am.Chem.Soc. 80 (1958), 4
144. S.G.SHORE und R.W.PARRY, J.Am.Chem.Soc. 80 (1958), 8
145. E.L.ASHBY und W.G.FOSTER, J.Am.Chem.Soc. 84 (1962),3407
146. R.KÖSTER, G.BRUNO und P.BINGER, Liebigs Ann.Chem.
644 (1961),1

147. R.C.MOORE, S.S.WHITE und H.C.KELLY, Inorg.Synth. 12 (1970), 109
148. G.W.SCHAEFFER und E.R.ANDERSON, J.Am.Chem.Soc. 71 (1949), 2143
149. A.B.BURG und C.L.RANDOLPH, J.Am.Chem.Soc. 71 (1948), 3451
150. Ref. 134, S.68
151. R.KÖSTER, H.-J.HORSTSCHÄFER und P.BINGER, Liebigs Ann. Chem. 717 (1968), 1
152. L.T.MURRAY, Ph.D.Thesis, Purdue University, Lafayette, Indiana 1963
153. C.F.LANE, Aldrichimica Acta 10 (1977), 41
154. H.NÖTH und H.BEYER, Chem.Ber. 93 (1960), 1078
155. J.H.BILLMAN und J.W.McDOWELL, J.Org.Chem. 26 (1961), 1437
156. Y.KIKUGAWA, J.Chem.Res. S 1977, 212
157. G.LOSSE und H.JESCHKEIT, Chem.Ber. 90 (1957), 1275
158. C.N.RAO, Chemical Applications of IR-Spectroscopy, S.283ff., S.348, Academic Press, New York 1963
159. L.J.BELLAMY, Advances in IR-Group Frequencies, S.118ff., Methuen and Co. Ltd., London 1968
160. I.UGI, Z.Naturforsch. 20 b (1965), 405
161. H.-J.SCHNEIDER und R.HALLER, Tetrahedron 29 (1973), 2509
162. E.L.ELIEL, N.L.ALLINGER, S.J.ANGYAL und G.A.MORRISON, Conformational Analysis, S.433ff., J.Wiley and Sons, New York 1965
163. J.A.HIRSCH, in: E.L.ELIEL und N.L.ALLINGER, Topics in Stereochemistry, Vol.1, S.199ff., Interscience Publishers, New York 1967
164. W.KLYNE und J.BUCKINGHAM, Atlas of Stereochemistry, 2nd Edn., Bd.2, S.32, Chapman and Hall, London 1978
165. O.ČERVINKA, Coll.Czech.Chem.Comm. 30 (1965), 1684
166. E.LAURENT-DIEUZEIDE und P.MISON, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967, 1995
167. R.WEIDMANN und A.HOREAU, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967, 117
168. L.HORNER und D.DEGNER, Tetrahedron Lett. 1968, 5889

169. H.E.SMITH, E.P.BURROWS und FU-MING CHEN, J.Am.Chem. Soc. 100 (1978), 3714
170. W.SANDERSON und H.S.MOSHER, J.Am.Chem.Soc. 88 (1966), 4185
171. J.-P.GUETTÉ und N.SPASSKY, Bull.Soc.Chim.Fr. 1972, 4217
172. Ref.12, Ausg.1976, S.187ff., und weitere Literaturzitate dort
173. Ref.24, S.194ff.
174. Ref.24, S.175-285
175. W.BÄHR und H.THEOBALD, Organische Stereochemie, S.95, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973
176. K.R.HANSON, J.Am.Chem.Soc. 88 (1966), 2731
177. R.HALLER und W.HÄNSEL, in: Methodicum Chemicum 6 (Herausg.: F.ZYMALKOWSKI), S.502ff., G.Thieme Verlag, Stuttgart 1974
178. F.F.BLICHE und EU-PHANG TSAO, J.Am.Chem.Soc. 75 (1953), 5587
179. B.M.BENJAMIN, P.WILDER und C.J.COLLINS, J.Am.Chem.Soc. 83 (1961), 3654
180. H.E.SMITH und T.C.WILLIS, Tetrahedron 26 (1970), 107
181. H.E.SMITH und T.C.WILLIS, J.Am.Chem.Soc. 92 (1971), 2282
182. S.WAWZONEK und E.M.SMOLIN, J.Org.Chem. 16 (1951), 746
183. C.J.COLLINS, W.A.BONNER und C.T.LESTER, J.Am.Chem.Soc. 81 (1959), 466
184. C.J.COLLINS und J.B.CHRISTIE, J.Am.Chem.Soc. 82 (1960), 1255
185. E.WALTON, P.OFNER und R.H.THORPE, J.Chem.Soc. (London), 1949, 648
186. E.L.MAY und M.TAKEDA, J.Med.Chem. 13 (1970), 805
187. W.THEILACKER und F.BAXMANN, Liebigs Ann.Chem. 581 (1953), 117
188. A.GAUDEMER, in: H.B.KAGAN, Stereochemistry, Bd.1, S.44ff., G.Thieme Verlag, Stuttgart 1977
189. G.R.SULLIVAN, in: E.L.ELIEL und N.L.ALLINGER, Topics in Stereochemistry, Vol.10, S.287ff., J.Wiley and Sons, New York 1978

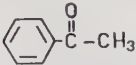
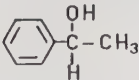
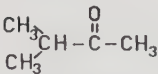
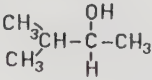
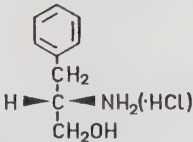
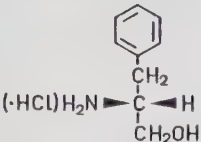
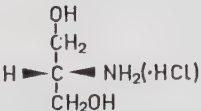
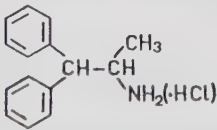
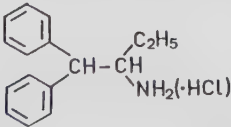
190. C.KUTAL, in: R.E.SIEVERS, Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents, S.87ff., Academic Press, New York 1973
191. M.D.McCREARY, D.W.LEWIS, D.L.WERNICK und G.M.WHITESIDES, J.Am.Chem.Soc. 96 (1974), 1038
192. H.L.GOERING, J.N.EICKENBERRY, G.S.KOERMER und C.J.LATTIMER, J.Am.Chem.Soc. 96 (1974), 1493
193. a) J.A.DALE und H.S.MOSHER, J.Am.Chem.Soc. 90 (1968), 3732
b) J.A.DALE, D.L.DULL und H.S.MOSHER, J.Org.Chem. 34 (1969), 2543
c) J.A.DALE und H.S.MOSHER, J.Am.Chem.Soc. 95 (1973), 512
194. a) G.HELMCHEN, R.OTT und K.SAUBER, Tetrahedron Lett. 1972, 3873
b) G.HELMCHEN, Tetrahedron Lett. 1974, 1527
195. M.RABAN und K.MISLOW, in: N.L.ALLINGER und E.L.ELIEL, Topics in Stereochemistry, Vol.2, S.216, Interscience Publishers, New York 1967
196. B.BLAGOEV und D.IVANOV, Synthesis 1970, 615
197. C.R.HAUSER und W.J.HUMPHLETT, J.Org.Chem. 15 (1950), 359
198. J.DECOMBE, Bull.Soc.Chim.Fr. 1958, 1062
199. R.SEUX, G.MOREL und A.FOUCAUD, Tetrahedron 31 (1975), 1335
200. J.SCHWENG und E.ZBIRAL, Monatsh.Chem. 107, 2 (1976), 537
201. H.B.KAGAN, A.HOREAU und J HENG SUEN, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 1457
202. J.B.JONES, D.W.SUEDDON und A.J.LEWIS, Biochim.Biophys. Acta 341 (1974), 284
203. A.WEIS, S.FALLAB und H.ERLENMEYER, Helv.Chim.Acta 38 (1955), 263
204. W.D.LUZ, S.FALLAB und H.ERLENMEYER, Helv.Chim.Acta 38 (1955), 1114
205. F.HEIN, Chemie der Komplexverbindungen, S.71ff., S.169ff., S.304ff., S.Hirzel Verlag, Leipzig 1971
206. G.SCHWARZENBACH und F.FLASCHKA, Die komplexometrische Titration, 5.Aufl., S.2ff., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965

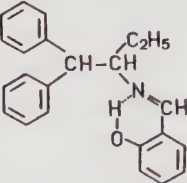
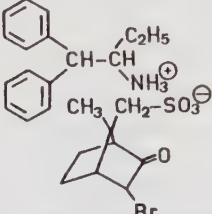
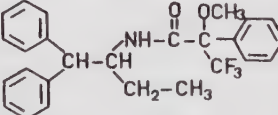
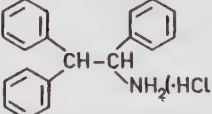
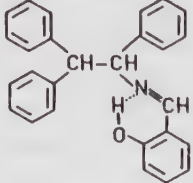
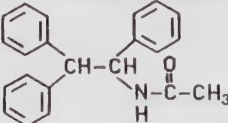
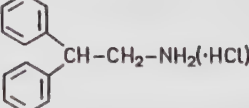
207. F.UMLAND, Theorie und praktische Anwendung von Komplexbildnern, Bd.9, S.52ff., Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. 1971
208. H.E.SMITH, M.E.WARREN und L.I.KATZIN, Tetrahedron 24 (1968), 1327

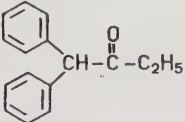
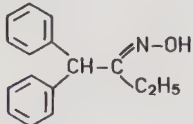
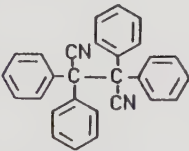
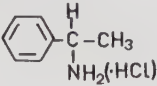
9. Übersichtstabelle über die bearbeiteten Verbindungen

- A: Nr. der Verbindung
 B: Formel der Verbindung
 C: Bezeichnung der Verbindung
 D: erstmals erwähnt in Kapitel

A	B	C	D
<u>1</u>		S-1-Phenyl-2-carbethoxy-2-ethylamin-boran bzw. S-Phenylalaninethylester-Amin-Boran	4.2.
<u>2</u>		R-1-Phenyl-2-carbethoxy-2-ethylamin-boran bzw. R-Phenylalaninethylester-Amin-Boran	4.2.
<u>3</u>		S-1-Hydroxy-2-carbomethoxy-2-ethylamin-boran bzw. S-Serinmethylester-Amin-Boran	4.2.
<u>4a</u>		1-Phenylacetone bzw. 1-Phenylpropan-2-on	4.3 1.
<u>4b</u>		1-Phenylpropan-2-ol	4.4.
<u>5a</u>		1,1-Diphenylpropan-2-on bzw. 1,1-Diphenylacetone	4.3.1.
<u>5b</u>		1,1-Diphenylpropan-2-ol	4.4

A	B	C	D
<u>6a</u>		Acetophenon	4.3.1.
<u>6b</u>		1-Phenylethan-1-ol	4.4.
<u>7a</u>		Methyl-isopropylketon	4.3.1.
<u>7b</u>		1,1-Dimethylpropan-2-ol bzw. 2-Methylbutan-3-ol	4.4.
S-(-)- <u>8</u> (S-(-)- <u>8a</u>)		S-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (-hydrochlorid)	4.3.2./ 5.3.3.4.
R-(+)- <u>8</u> (R-(+)- <u>8a</u>)		R-(+)-1-Phenyl-2-amino-propan-3-ol (-hydrochlorid)	4.3.2.
<u>2</u> (<u>2a</u>)		1,3-Dihydroxy-2-amino-propan (-hydrochlorid)	4.3.2.
<u>10</u> (<u>10a</u>)		1,1-Diphenyl-2-amino-propan (-hydrochlorid)	5.1.
<u>11</u> (<u>11a</u>)		1,1-Diphenyl-2-amino-butan (-hydrochlorid)	5.1.

A	B	C	D
<u>11b</u>		1,1-Diphenyl-2-salicylidenamino-butan	5.1. (Tab. 5-2)
<u>11c</u>		1,1-Diphenyl-2-amino-butan-(+)-3-brom-8-campfersulfonat	5.2.4.
<u>11d-A/B</u>		R-(+)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylessigsäureamid des (±)-1,1-Diphenyl-2-amino-butan	5.2.5.
<u>12</u> (<u>12a</u>)		1,1,2-Triphenyl-2-amino-ethan (-hydrochlorid)	5.1.
<u>12b</u>		1,1,2-Triphenyl-2-salicylidenamino-ethan	5.1.
<u>12c</u>		1,1,2-Triphenyl-2-acetylamino-ethan	5.1.
<u>13</u> (<u>13a</u>)		1,1-Diphenyl-2-amino-ethan (-hydrochlorid)	5.1.

A	B	C	D
<u>14</u>		1, 1-Diphenylbutan-2-on	5.2.1.
<u>15</u>		1, 1-Diphenyl-2-oximino-butan bzw. 1, 1-Diphenylbutan-2-ketoxim	5.2.2.
<u>16</u>		1, 2-Dicyano-1, 1, 2, 2-tetraphenylethan	5.3.3.1.
<u>17</u> (17a)		1-Phenyl-1-aminoethan (-hydrochlorid)	5.3.3.2.

Die vorliegende Arbeit wurde am
Pharmazeutischen Institut der
Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i.Br. ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr.R.Haller
möchte ich für die Aufnahme in seinen
Arbeitskreis und seine jederzeit groß-
zügige Unterstützung bei der Durchfüh-
rung der vorliegenden Arbeit, insbeson-
dere auch nach Verlegung seines Arbeits-
bereiches an die Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel, meinen ganz beson-
deren Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr.W.Schneider
bin ich für die Arbeitsmöglichkeit am
Pharmazeutischen Institut in Freiburg i.Br.,
für sein wohlwollendes Interesse an vor-
liegender Arbeit und die Bereitstellung
der notwendigen Mittel zu großem Dank
verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr.W.Hänsel danke ich
herzlich für zahlreiche wertvolle Rat-
schläge und Diskussionsbeiträge zu we-
sentlichen Teilen dieser Arbeit.

Meinen herzlichen Dank sage ich allen
Freunden und Kollegen, die durch an-
regende Diskussionen zu dieser Arbeit
beigetragen haben.

Herrn V.Brecht danke ich besonders für
seinen stets bereitwilligen und schnel-
len Einsatz bei der Durchführung gas-
chromatographischer Arbeiten sowie der
Aufnahme der IR-Spektren.

Herrn H.Pfeiffer danke ich für die sorg-
fältige Ausführung der Elementaranalysen
der teilweise sehr problematischen Sub-
stanzen.

Weiterhin gilt mein Dank Fräulein J.Runge
für ihre Bemühungen bei der Niederschrift
des Manuskripts dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 31. Juli 1950 wurde ich als erstes Kind des Kaufmanns Karl Bischoff und seiner Ehefrau Edith, geb. Kirchner in Pforzheim geboren.

Von April 1957 bis März 1961 besuchte ich die Volksschule in Pforzheim. Im April 1961 trat ich in das humanistische Reuchlin-Gymnasium in Pforzheim ein, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von August 1969 bis Juli 1971 absolvierte ich in der Central-Apotheke in Pforzheim meine Praktikantenzeit, die ich im Juli 1971 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Mannheim und Karlsruhe abschloß.

Im Oktober 1971 nahm ich das Pharmaziestudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. auf, das nunmehr erstmals nach der neuen Approbationsordnung bzw. einer Übergangsregelung durchgeführt wurde. Im Anschluß an das Sommersemester 1973 legte ich den Ersten Abschnitt der Pharmazeutischen Staatsprüfung ab und beendete im März 1975 mit dem Zweiten Abschnitt der Pharmazeutischen Staatsprüfung mein Studium. Am 30. Mai 1975 erhielt ich die Approbation als Apothekerin. In der Zeit zwischen März und September 1975 arbeitete ich als Vertretung in verschiedenen Apotheken Freiburgs.

Im Oktober 1975 begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. R. Haller am Pharmazeutischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. mit der vorliegenden Dissertation. Seit Oktober 1975 bin ich als wissenschaftliche Angestellte am gleichen Institut beschäftigt.

